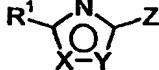




(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 271/06, 413/04, 413/12, 451/06, 471/08, A61K 31/41 // (C07D 471/08, 221:00, 209:00)		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/17652		
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/05693		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. April 1998 (30.04.98)			
(22) Internationales Anmeldedatum: 15. Oktober 1997 (15.10.97)		BECHTEL, Wolf-Dietrich [DE/DE]; Muehlstrasse 3, D-55437 Appenheim (DE). SAGRADA, Angelo [IT/IT]; Anfossi 18, I-20135 Milano (IT). ENSINGER, Helmut [DE/DE]; Magdeburgerstrasse 54, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). PSCHORN, Uwe [DE/DE]; Steubenstrasse 18, D-55216 Mainz (DE). CESANA, Raffaele [IT/IT]; Via S. Marcellina, 4, I-20125 Milano (IT).			
(30) Prioritätsdaten: 196 43 037.2 18. Oktober 1996 (18.10.96) DE		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).			
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser AU CA GB IE NZ SG US</i>): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>			
(71) Anmelder (<i>nur für AU CA GB IE NZ SG</i>): BOEHRINGER IN- GELHEIM INTERNATIONAL GMBH [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).					
(72) Erfinder; und					
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): BRENNER, Michael [DE/DE]; Friedhofstrasse 9, D-55411 Bingen am Rhein (DE). MAIER, Roland [DE/DE]; Bodelschwinghstrasse 39, D-88400 Biberach an der Riss 1 (DE). WIENRICH, Marion [DE/DE]; Kreuzstrasse 57, D-64331 Weiterstadt (DE). WEISER, Thomas [DE/DE]; Sommer-Winter-Hohl 8b, D-55268 Nieder-Olm (DE). PALLUK, Rainer [DE/DE]; Dammstrasse 21, D-55411 Bingen am Rhein (DE).					
(54) Title: OXADIAZOLES, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS					
(54) Bezeichnung: OXADIAZOLE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL					
 (I)					
(57) Abstract					
<p>The invention concerns oxadiazole derivatives of general formula (I) in which X, Y, Z and R¹ have the definitions given in the description and the claims. The invention further concerns processes for preparing these substances and their use as medicaments.</p>					
(57) Zusammenfassung					
<p>Die Erfindung betrifft Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I), wobei X, Y, Z und R¹ wie in der Beschreibung und in den Ansprüchen dargelegt definiert sind, Verfahren zu ihrer Herstellung und deren Verwendung als Arzneimittel.</p>					

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

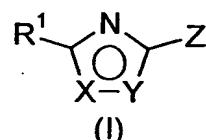
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Maurenien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

OXADIAZOLE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

Die Erfindung betrifft neue Oxadiazol-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie
5 deren Verwendung als Arzneimittel.

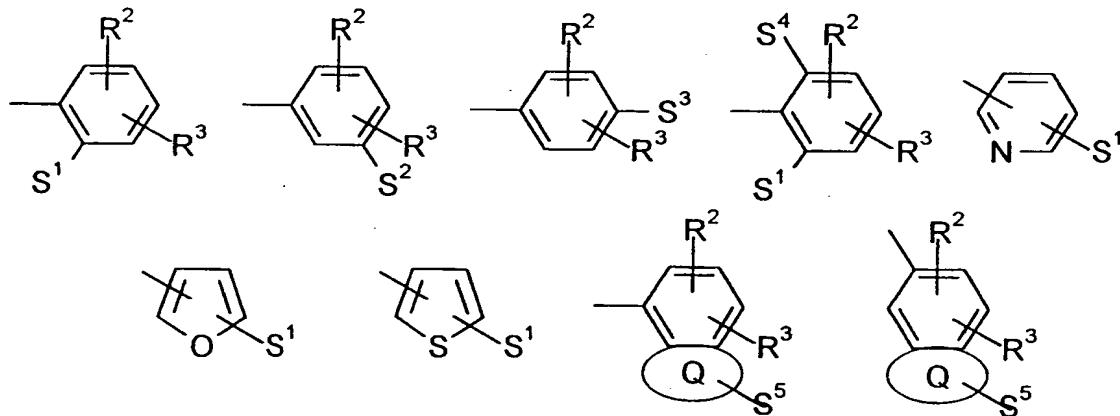
Die neuen Oxadiazol-Derivate besitzen die Struktur der allgemeinen Formel (I)



10 worin

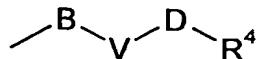
X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig
15 Sauerstoff oder Stickstoff sind;

15 Z ein Rest der Formel



20 worin

20 S¹ und S² ein Rest der Formel

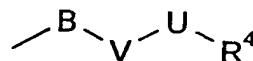


worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und

25 B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₁₀-Alkylen-, C₂-C₁₀-Alkenylen- oder C₂-C₁₀-Alkinylen-Brücke repräsentieren können, die jeweils ein- oder mehrfach durch =O, -CN, -CHO, C₆-C₁₀-Aryl, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHOOR⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 30 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert sein kann;

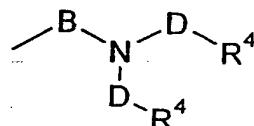
5 S^1 und S^2 ein Rest der Formel

2



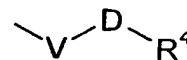
worin V und B die zuvor genannte Bedeutung aufweisen können und U eine C₃-C₆-Cycloalkyl-, C₅-C₆-Cycloalkenyl- oder C₆-C₁₀-Aryl-Gruppe repräsentiert, die jeweils ein- oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl, -CN, -CHO, -COR⁸, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷ oder Halogen substituiert sein kann,

10 S^1 und S^2 ein Rest der Formel



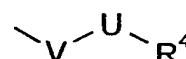
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

15 S^1 und S^2 ein Rest der Formel



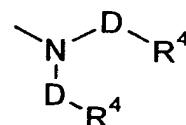
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

20 S^1 und S^2 ein Rest der Formel



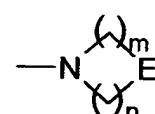
wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen,

25 S^1 und S^2 ein Rest der Formel



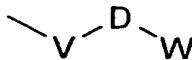
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

30 S^1 und S^2 ein Rest der Formel



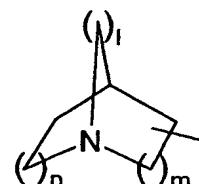
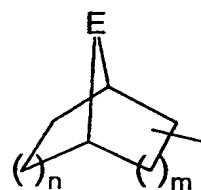
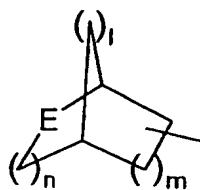
in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet (mit n,m=1,2 oder 3 und n+m>2), wobei der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, =O, -OR⁷, -OCOR⁷ oder einen oder mehrere

3

C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkanyl-Reste;S¹ und S² ein Rest der Formel

5 wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkanyl substituierter Rest der Formel

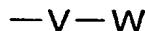
10



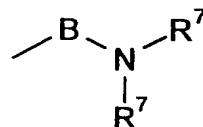
15

sein kann, in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und n,m, l = 0,1 oder 2 sein können, oder
 15 W ein C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

20

S¹ und S² ein Rest der Formel

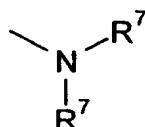
wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

S¹ und S² ein Rest der Formel

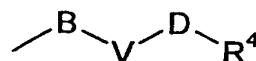
25

wobei B die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können,

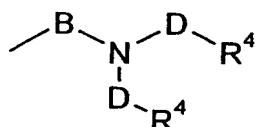
30

S¹ und S² ein Rest der Formelwobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können,

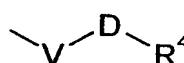
4

S³ und S⁴ ein Rest der Formel

wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

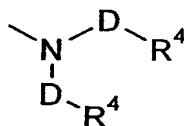
5 S³ und S⁴ ein Rest der Formelwobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

10

S³ und S⁴ ein Rest der Formel

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

15

S³ und S⁴ ein Rest der Formelwobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;

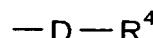
20

Q

einen ankondensierten, einfach oder mehrfach ungesättigten 5, 6 oder 7-gliedrigen Ring darstellt, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl substituiert sein kann;

25 S⁵

ein Rest der Formel



30

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

R¹

Wasserstoff, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷,

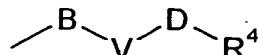
-COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert sein kann,

5

R¹

Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶ oder durch einen Rest der Formel

10



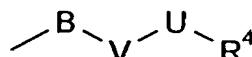
wobei B, V oder D die oben genannte Bedeutung aufweisen, substituiert sein kann,

15

R¹

Phenyl, das durch einen Rest der Formel

20

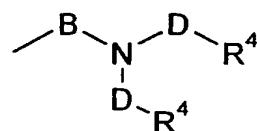


substituiert sein kann, wobei B, V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

25

R¹

Phenyl, das durch einen Rest der Formel

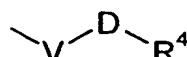


substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

30

R¹

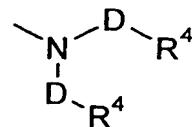
Phenyl, das durch einen Rest der Formel



35

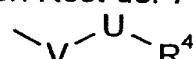
substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

5 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



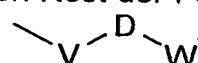
substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

10 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

15 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V, D und W die oben genannte Bedeutung aufweisen;

20 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

25 R¹ Phenyl-C₁-C₆-alkyl-, bevorzugt Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, Phenyl-C₂-C₆-

alkenyl- oder Phenyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann durch einen oder mehrere, bevorzugt einen der Reste, Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶,

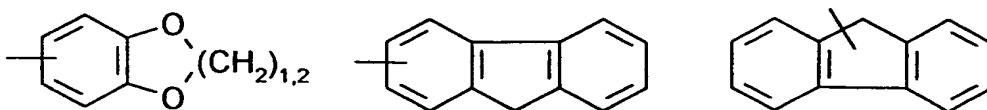
10 R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkenyl-,
 C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Cycloalkylrest
 gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1
 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere - bevorzugt
 5 einen - der Reste -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶,
 -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶,
 -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷,
 -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H,
 -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan,

15 R¹ einen Rest der Formel
 M-, M-C₁-C₆-Alkyl-, M-CONH-C₁-C₆-Alkyl-, M-CONH-C₂-C₆-
 Alkenyl-, M-CONH-C₂-C₆-Alkinyl-, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkyl, M-NH-
 20 CO-C₁-C₆-Alkenyl, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkinyl, M-C₂-C₆-Alkenylen-
 oder M-C₂-C₆-Alkinylen-, wobei M ein C- oder N-verknüpfter 5, 6
 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome
 25 aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und
 gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Phenyl,
 substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, C₁-C₄-Alkyl,
 Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal,
 Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷
 30 oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,

35 R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷,
 -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸,
 -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶,
 -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷,
 -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder
 1,3-Dioxan substituiert ist,

40 R¹ ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter
 Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt
 Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,

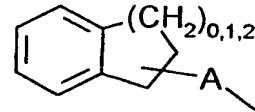
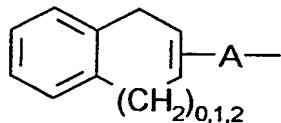
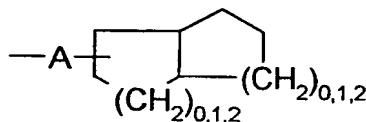
45 R¹ ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



8

R¹

ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



5

wobei A eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinylen mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist,

R¹

ein [3,3,0]-Bicyclooctan, bevorzugt ein [3,3,0]-Bicyclooctan-2-yl;

10

R² und R³ die gleich oder verschieden sein können

Wasserstoff, Mercapto, NR⁵R⁶, Halogen, Nitro, CF₃, -OR⁷, -SR⁷, COOR⁷, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch

15

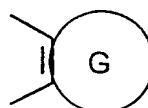
-CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist oder

20

R² und R³ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenoxy,

R² und R³ zusammen einen Rest der allgemeinen Formel

25



wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach - bevorzugt mehrfach - ungesättigten 5, 6 oder 7-gliedrigen Ring darstellt, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl substituiert ist;

5 R⁴ Hydroxy, Halogen, Nitro, CF₃, CN, Mercapto, C₁-C₆-Alkylmercапto, C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, Aryl-C₂-C₆-alkenyl oder Aryl-C₂-C₆-alkinyl, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

10 R⁴ Aryl-C₁-C₆-alkyloxy, bevorzugt Benzyloxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

15 R⁴ C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenoxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

20 R⁴ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, über ein C-Atom angeknüpft ist und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,

25 R⁴

30 R⁴

35 R⁴

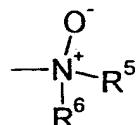
10

5 R⁴ ein C₁-C₁₀-Alkyloxy-, C₂-C₁₀-Alkenyloxy- oder C₂-C₁₀-Alkinyloxy-Rest, der gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,

10 R⁴ C₃-C₈-Cycloalkyloxy, bevorzugt Cyclopentyloxy oder Cyclohexyloxy, welches gegebenenfalls durch =O, -OR⁷ oder OCOR⁷ substituiert ist,

15 R⁴ ein Amin der Formel NR⁵R⁶,

20 R⁴ ein N-Oxid der Formel



25 R⁵ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, Benzyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, oder C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können,

30 R⁵ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, oder -COOR⁷ substituiert sein kann;

35 R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, Benzyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, oder C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können,

5 R⁶ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, oder -COOR⁷ substituiert sein kann, oder

10 R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann oder einen der folgenden Reste tragen kann
- (CH₂)_n-Phenyl, - (CH₂)_n-NH₂, - (CH₂)_nNH-C₁-C₄-Alkyl,
- (CH₂)_n-N(C₁-C₈-Alkyl)₂, - (CH₂)_n-NHCOOR⁷ (n = 1, 2, 3, 4,),
15 Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können,
- SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₂-R⁷, = O oder ein Ketal - bevorzugt - O-CH₂-CH₂-O-;

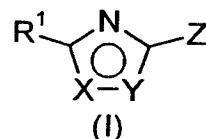
20 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Chlor, Brom oder OCH₃;

25 R⁸ C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, Phenyl, Benzyl, C₃-C₆-Cycloalkyl;

30 R⁹ -COOR⁷, -CH₂OR⁷, -CONR⁵R⁶, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

12

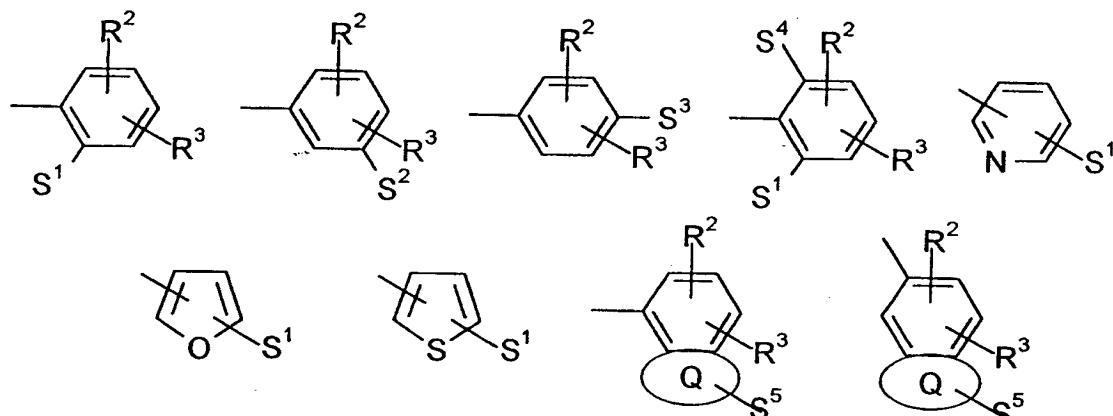
Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



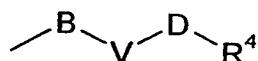
5 worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

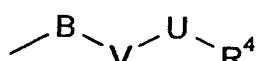
10 Z ein Rest der Formel



worin

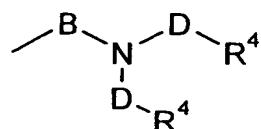
15 S¹ und S² ein Rest der Formel

worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₄-Alkylen-, C₂-C₄-Alkenylen- oder C₂-C₄-Alkinylen-Brücke repräsentieren, die jeweils durch =O, -OR⁷, -NR⁵R⁶, C₆-C₁₀-Aryl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein können,

20 S¹ und S² ein Rest der Formel

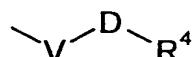
25 worin V und B die zuvor genannte Bedeutung aufweisen können und U eine C₃-C₆-Cycloalkyl- oder C₆-C₁₀-Aryl-Gruppe repräsentiert, die durch C₁-C₄-Alkyl, -OR⁷, -NR⁵R⁶, C₆-C₁₀-Aryl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann,

13

S¹ und S² ein Rest der Formel

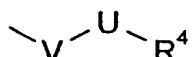
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

5

S¹ und S² ein Rest der Formel

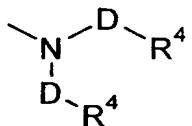
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

10

S¹ und S² ein Rest der Formel

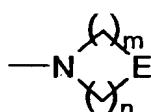
wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen,

15

S¹ und S² ein Rest der Formel

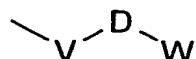
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

20

S¹ und S² ein Rest der Formel

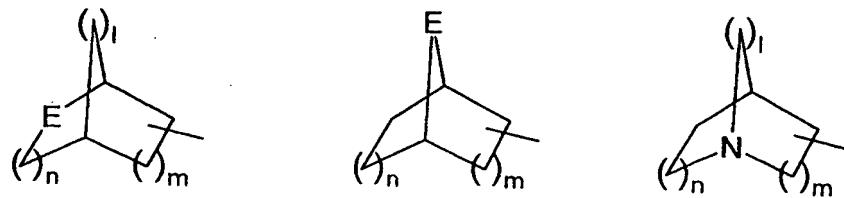
in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ darstellt (mit n,m=1,2 oder 3 und n+m>2) und der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, = O, -OR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-Reste;

25

S¹ und S² ein Rest der Formel

30

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl substituierter Rest der Formel



sein kann, wobei E Sauerstoff, Schwefel oder NR^7 bedeutet, $n, m, l = 0, 1$ oder 2 sein können,

5

oder

10

W ein C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und der gegebenenfalls durch Benzyl oder C_1-C_4 -Alkyl substituiert sein kann;

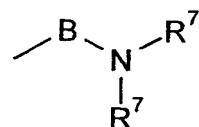
S^1 und S^2 ein Rest der Formel



15

wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

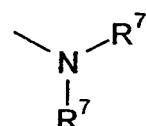
S^1 und S^2 ein Rest der Formel



20

wobei B die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können,

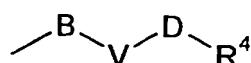
S^1 und S^2 ein Rest der Formel



wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können,

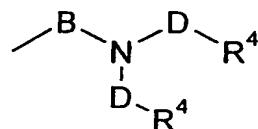
25

S^3 und S^4 ein Rest der Formel



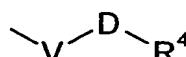
wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

15

S³ und S⁴ ein Rest der Formel

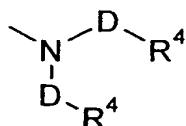
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

5

S³ und S⁴ ein Rest der Formel

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

10

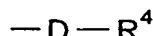
S³ und S⁴ ein Rest der Formel

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;

15

Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5, 6 oder 7-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder C₂-C₄-Alkinyl substituiert sein kann;

20

S⁵ ein Rest der Formel

25

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

30

R¹ Wasserstoff, ein C₁-C₄-Alkyl-, bevorzugt Methyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch -OR⁷, -NR⁵R⁶, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -COOR⁷ substituiert sein kann,

35

R¹ Phenyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -NR⁵R⁶, -NO₂, -OR⁷ oder durch

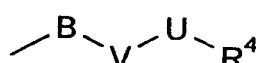
16

einen Rest der Formel



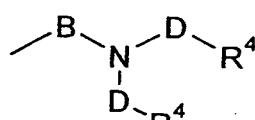
wobei B, V und D die oben angegebene Bedeutung aufweisen,
 5 substituiert sein kann,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



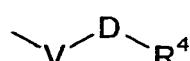
10 substituiert sein kann, wobei B, V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



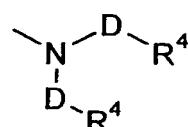
15 substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

20 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



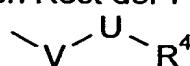
substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

25 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



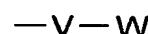
substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

5 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



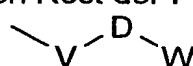
substituiert ist, wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

10 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

15 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V, D und W die oben genannte Bedeutung aufweisen;

20 R¹ Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, bevorzugt Benzyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl- oder Phenyl-C₂-C₄-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷,

25 R¹ einen Rest der Formel

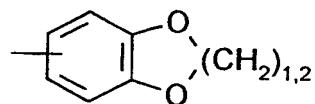
M-, M-C₁-C₄-Alkyl-, M-C₂-C₄-Alkenyl- oder M-C₂-C₄-Alkinyl-, wobei M ein C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -OR⁷, -NR⁵R⁶, oder =O substituiert sein kann,

30 R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl oder Cyclopentyl, das gegebenenfalls durch =O oder -OR⁷ substituiert ist, wobei der Cycloalkyl-Rest gegebenenfalls über eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke verknüpft sein kann,

35 R¹ ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,

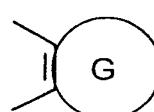
18

5 R^1 ein gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Methoxy substituierter Rest der Formel



10 R^2 und R^3 die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Hydroxy, Amino, bevorzugt NR^5R^6 , Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, bevorzugt Methyloxy, C₁-C₄-Alkyl,

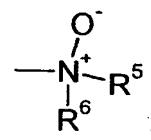
15 R^2 und R^3 zusammen einen Rest der allgemeinen Formel



20 wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach - bevorzugt mehrfach - ungesättigten 5 oder 6-gliedrigen Ring darstellt, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann;

25 R^4 OR^7 , CN oder NR^5R^6 ;

30 R^4 ein N-Oxid der Formel



35 R^5 Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

40 R^5 Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert ist;

45 R^6 Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl, oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

5 R⁶ Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert ist, oder

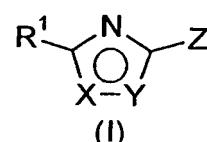
10 R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch Benzyl oder durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann;

15 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert durch OH, Methoxy oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, substituiert sein kann;

20 R⁸ C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkynyl, Phenyl, Benzyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl;

25 R⁹ -COOR⁷, -CH₂OR⁷, -CONR⁵R⁶, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

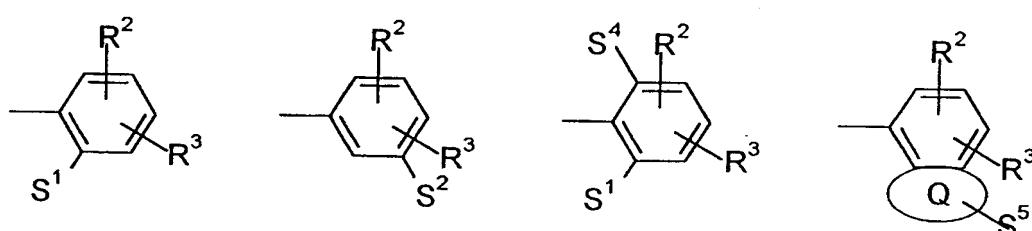
Besonders bevorzugt sind Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I)



5. working

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind

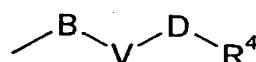
¹⁰ Z. . . ein Rest der Formel



worin

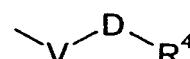
15

s^1 ein Rest der Formel



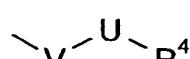
worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₄-Alkylen-, C₂-C₄-Alkenylen- oder C₂-C₄-Alkinylen-Brücke repräsentieren, die durch =O, -OR⁷, Phenyl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann.

S^1 ein Rest der Formel



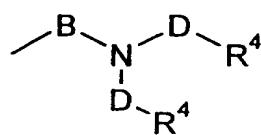
wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen

S^1 ein Rest der Formel



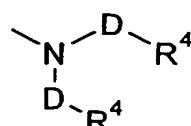
30 worin V die zuvor genannte Bedeutung aufweisen kann und U eine C₃-C₆-Cycloalkyl- oder Phenyl-Gruppe repräsentiert, die durch C₁-C₄-Alkyl, -OR⁷, C₆-C₁₀-Aryl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann.

21

S¹ ein Rest der Formel

wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

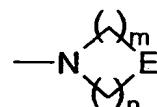
5

S¹ ein Rest der Formel

10

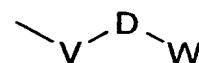
wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

15

S¹ ein Rest der Formel

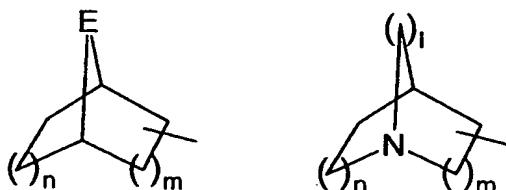
in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ darstellt (mit n,m=1,2 oder 3 und n+m>2) und der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, = O, -OR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-Reste;

20

S¹ ein Rest der Formel

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl substituierter Rest der Formel

25



sein kann, wobei E Sauerstoff oder NR⁷ bedeutet, n,m, l = 0,1 oder 2 sein können, oder

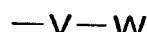
W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder

22

Schwefel enthält und der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

S¹ ein Rest der Formel

5



wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

S² ein Rest der Formel

10



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

S⁴ ein Rest der Formel

15



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

20 Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5 oder 6-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder C₂-C₄-Alkinyl substituiert sein kann;

25

S⁵ ein Rest der Formel

30



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

R¹

Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor oder Brom, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -NMe₂, NEt₂, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

35

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



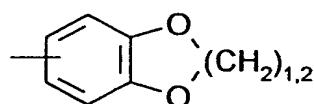
substituiert ist, mit der Maßgabe, daß V Sauerstoff oder NR⁷ ist und D eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke repräsentiert,

5 R¹ ein C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder 10 Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Benzyl, Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder Hydroxy substituiert sein kann,

15 R¹ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl, die gegebenenfalls durch = O oder -OR⁷ substituiert sind,

20 R¹ Norbornan, Norbornen, Dicyclopropylmethyl, Adamantan oder Noradamantan, die gegebenenfalls durch Methyl substituiert sind,

R¹ ein Rest der Formel



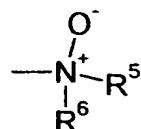
25 R¹ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Methoxy oder Hydroxy substituiert sein kann;

30 R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

R³ Wasserstoff;

35 R⁴ Hydroxy, CN oder NR⁵R⁶;

R⁴ ein N-Oxid der Formel



R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

35 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

24

oder

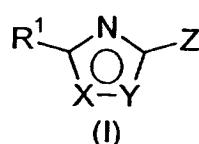
5 R^5 und R^6 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff oder Sauerstoff enthalten kann, wobei der Heterocyclus ein oder mehrfach durch Methyl substituiert sein kann;

10 R^7 Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃,

bedeuten,

15 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

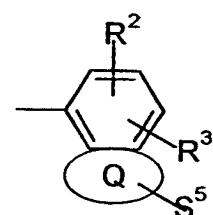
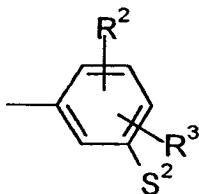
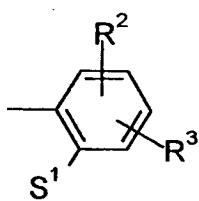
Von besonderem Interesse sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



worin

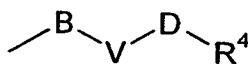
25 X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

25 Z ein Rest der Formel



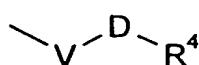
worin

30 S^1 ein Rest der Formel

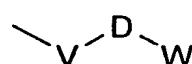


35 worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet, B -CH₂- ist und D eine der Gruppen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)H-, -CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CO- sein kann;

25

S¹ ein Rest der Formel

worin V und D die zuvor genannte Bedeutung aufweisen,

5 S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;S¹ ein Rest der Formel10 wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituierter Rest der Formel

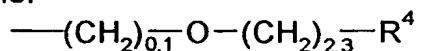
sein kann,

15

oder

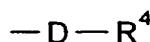
W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;20 S¹ ein Rest der Formel

wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

S² ein Rest der Formel

25 Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigten 5 oder 6-gliedriger Ring, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann;

30

S⁵ ein Rest der Formel

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

35

26

5 R¹ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Benzyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NMe₂, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

10 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist,

15 R¹ Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

20 R¹ Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

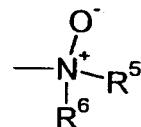
25 R¹ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;

30 R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

35 R³ Wasserstoff;

40 R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

45 R⁴ CN, NR⁵R⁶ oder ein N-Oxid der Formel



50 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

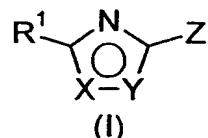
55 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

60 R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten,

gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

5

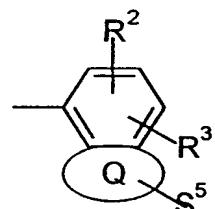
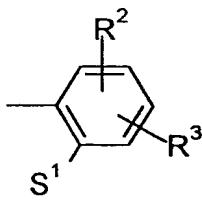
Von besonderem Interesse sind ferner Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



10 worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

15 Z ein Rest der Formel



worin

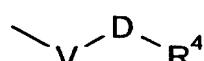
20 S^1 ein Rest der Formel



worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet, B -CH₂- ist und D eine der Gruppen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)H-, -CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CO- sein kann;

25

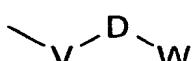
S¹ ein Rest der Formel



worin V und D die zuvor genannte Bedeutung aufweisen,

30 S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

S¹ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituierter Rest der Formel



sein kann,

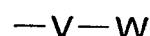
5

oder

W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

10

S¹ ein Rest der Formel



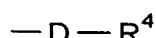
wobei V und W die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen;

15

Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5 oder 6-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann;

20

S⁵ ein Rest der Formel



25

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

30

R¹ Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Phenyl, wobei der Phenylring ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CMe=NOH, -NMe₂, -NO₂ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

35

R¹ Furan, Thiophen, Pyridin oder Pyrrol, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

40

R¹ Norbornan, Norbornen, Adamantan oder Noradamantan,

45

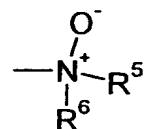
R¹ -CH=CH-Phenyl, wobei der Phenylring durch Hydroxy substituiert sein kann;

50

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, C₁-C₄-Alkyl oder Hydroxy;

5 R³ Wasserstoff;

10 R⁴ CN, NR⁵R⁶ oder ein N-Oxid der Formel



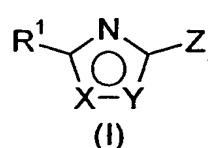
15 R⁴ N-Morpholiny, N-Pyrrolidiny, N-Piperidiny, N-Piperaziny, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

20 R⁵ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

25 R⁶ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, Benzyl oder Phenyl;

30 R⁷ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, ein Benzyl- oder Phenyl-Rest, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH oder OCH₃, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

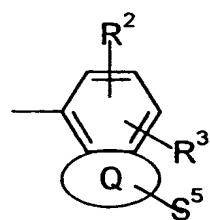
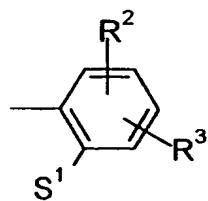
20 Ferner sind von großem Interesse Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



25 worin

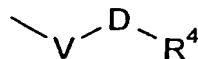
 X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

30 Z ein Rest der Formel



worin

30

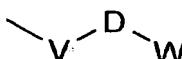
S¹ ein Rest der Formel

worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und D eine der Gruppen -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)H-, -CH₂-CO-, -CH₂-CH₂-CO- sein kann;

5

S¹ Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;S¹ ein Rest der Formel

10



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein Rest der Formel

15



oder

W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann;

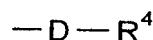
20

S¹ ein Rest der Formel

wobei V und W die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen;

25

Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann;

S⁵ ein Rest der Formel

30

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

R¹

Phenyl, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, -CF₃ oder -OR⁷ substituiert sein kann,

35

1 R¹ Furan, Thiophen oder Pyridin, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Methyl substituiert sein können,

5 R² Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Methyloxy oder Hydroxy;

R³ Wasserstoff;

R⁴ NR⁵R⁶ oder ein N-Oxid der Formel

$$\begin{array}{c}
 \text{O}^- \\
 | \\
 \text{---} \text{N}^+ \text{---} \text{R}^5 \\
 | \\
 \text{R}^6
 \end{array}$$

10 R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl, N-Piperazinyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

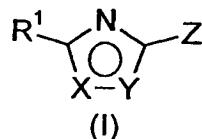
R⁵ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl;

15 R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁷ Wasserstoff; Methyl oder Ethyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

32

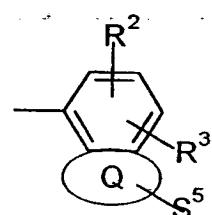
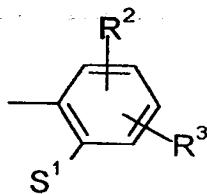
Besondere Bedeutung haben ferner die Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



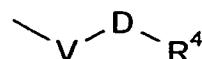
5 worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

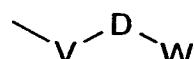
10 Z ein Rest der Formel



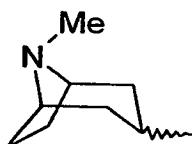
worin

15 S¹ ein Rest der Formel

worin V Sauerstoff bedeutet und D eine der Gruppen -CH2-, -CH2-CH2-, -CH2-C(CH3)H-, -CH2-CH2-CO- sein kann;

20 S¹ N-Piperazinyl, 4-Benzyl-piperazin-1-yl;S¹ ein Rest der Formel

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und 25 W ein Rest der Formel



oder

30 W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann;

33

S¹ ein Rest der Formel

—V—W

wobei V und W die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen;

5 Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5-gliedriger, heterocyclischer Ring, der als Heteroatom Sauerstoff enthält;

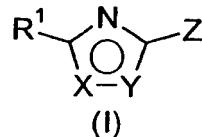
S⁵ ein Rest der Formel—D—R⁴

10 wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

R¹ Phenyl, das ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, -CF₃, Hydroxy, Methyloxy oder Ethyloxy substituiert sein kann,15 R¹ Furan, Thiophen oder Pyridin;R² Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl;20 R³ Wasserstoff;R⁴ NR⁵R⁶,25 R⁴ N-Morpholinyl, N-Pyrrolidinyl, N-Piperidinyl oder 4-Methylpiperazin-1-yl;R⁵ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl;30 R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl, bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

34

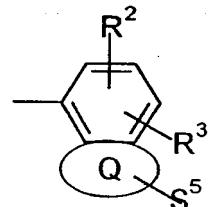
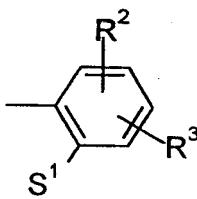
Erfnungsgemäß besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



5 worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

10 Z ein Rest der Formel



worin

15 S¹ einer der Reste

-O-CH₂-CH₂-R⁴, -O-CH₂-C(CH₃)H-R⁴, -O-C(CH₃)H-CH₂-R⁴ oder -CH₂-CH₂-CO-R⁴ sein kann;

20 S¹ 4-Benzyl-piperazin-1-yl;

S¹ einer der Reste

-O-CH₂-W oder -O-W sein kann, wobei

25 W ein C-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Stickstoffheterocyclus ist, der gegebenenfalls durch Methyl substituiert sein kann;

Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5-gliedriger, heterocyclischer Ring, der als Heteroatom Sauerstoff enthält;

30 S⁵ ein Rest der Formel -CH₂-R⁴;

R¹ Phenyl, das ein- oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Fluor, Chlor, Brom, Methyl, -CF₃, Hydroxy, Methyloxy oder Ethyloxy substituiert sein kann,

R¹ Thiophen;

R² Wasserstoff, Fluor, Chlor oder Methyl;

5 R³ Wasserstoff;

R⁴ NR⁵R⁶,

R⁴ N-Pyrrolidinyl oder N-Piperidinyl;

10 R⁵ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl;

R⁶ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, i-Propyl, Benzyl oder Phenyl, bedeuten,
gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form
15 ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer
pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Als Alkylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind, beispielsweise Alkylenbrücken) werden, soweit nicht anders angegeben, verzweigte und
20 unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen bevorzugt 1 - 4 Kohlenstoffatomen bezeichnet, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl, sec. Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, iso-Pentyl, Hexyl, Heptyl und Octyl. Zur Bezeichnung der Gruppen Methyl, Ethyl, Butyl oder auch tert.-Butyl werden auch die Abkürzungen Me, Et, Bu oder tBu verwendet.

25 Substituierte Alkylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-
30 Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Alkenylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden verzweigte und unverzweigte Alkenylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 bis 3 Kohlenstoffatomen genannt, soweit sie mindestens eine
35 Doppelbindung aufweisen, beispielsweise auch oben genannte Alkylgruppen bezeichnet soweit sie mindestens eine Doppelbindung aufweisen, wie zum Beispiel Vinyl (soweit keine unbeständigen Enamine oder Enolether gebildet werden), Propenyl, iso-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Substituierte Alkenylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-

5 C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Alkinylgruppen (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind) werden Alkinylgruppen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bezeichnet, soweit sie mindestens eine Dreifachbindung aufweisen, beispielsweise Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl,

10 Hexinyl.

Substituierte Alkinylgruppen können, sofern nicht anders beschrieben (auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind), beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen: Halogen, Hydroxy, Mercapto, C₁-C₆-Alkyloxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Cyano, Nitro, =O, -CHO, -COOH, -COO-

15 C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl.

Als Cycloalkylreste mit 3 - 6 Kohlenstoffatomen werden beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bezeichnet, die auch durch verzweigtes

20 oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, und/oder Halogen oder wie zuvor definiert substituiert sein können. Als Halogen wird im allgemeinen Fluor, Chlor, Brom oder Jod bezeichnet.

Der Begriff Aryl steht für ein aromatisches Ringsystem mit 6 bis 10

25 Kohlenstoffatomen, das, soweit nicht anders beschrieben, beispielsweise einen oder mehrere der nachfolgend genannten Substituenten tragen kann: C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyloxy, Halogen, Hydroxy, Mercapto, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, CF₃, Cyano, Nitro, -CHO, -COOH, -COO-C₁-C₆-Alkyl, -S-C₁-C₆-Alkyl. Bevorzugter Arylrest ist Phenyl.

30 Als Beispiele für N-verknüpfte cyclische Reste der allgemeinen Formel NR⁵R⁶ seien genannt: Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, 2-Methylpyrrolidin, 3-Methylpyrrolidin, Piperidin, Piperazin, N-Methylpiperazin, N-Ethylpiperazin, N-(n-Propyl)-piperazin, N-Benzylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin,

35 Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, bevorzugt Morpholin, N-Benzylpiperazin, Piperazin, und Piperidin, wobei die genannten Heterocyclen durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein können.

Als C-verknüpfte 5- oder 6-gliedrige heterocyclische Ringe, die als Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten können, werden beispielsweise Furan, Tetrahydrofuran, 2-Methyltetrahydrofuran, 2-Hydroxymethylfuran, Tetrahydrofuranon, γ -Butyrolacton, α -Pyran, γ -Pyran, Dioxolan, Tetrahydropyran, 5 Dioxan, Thiophen, Dihydrothiophen, Thiolan, Dithiolan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Piperidin, Pyridazin, Pyrimidin, Pyrazin, Piperazin, Triazin, Tetrazin, Morpholin, Thiomorpholin, Oxazol, Isooxazol, Oxazin, Thiazol, Isothiazol, Thiadiazol, Oxadiazol, Pyrazolidin genannt, wobei der Heterocyclus wie in den Definitionen angegeben, 10 substituiert sein kann.

"=O" bedeutet ein über eine Doppelbindung verknüpftes Sauerstoffatom.

Die vorliegende Erfindung beschreibt Verbindungen, die überraschenderweise eine 15 hohe Affinität zu folgenden Rezeptortypen aufweisen: "Na⁺ Kanal site 2" Bindungsstelle, Histamin H1 Rezeptor, 5-Hydroxytryptamin 1A Rezeptor, 5-Hydroxytryptamin 2A Rezeptor, Sigma Rezeptor. Darüber hinaus zeigen diese Verbindungen antagonistische Aktivität am AMPA-Rezeptor. Die neuroprotektive Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde ebenfalls an einem 20 Tiermodell bestätigt. Aufgrund dieser Befunde können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese eingesetzt werden.

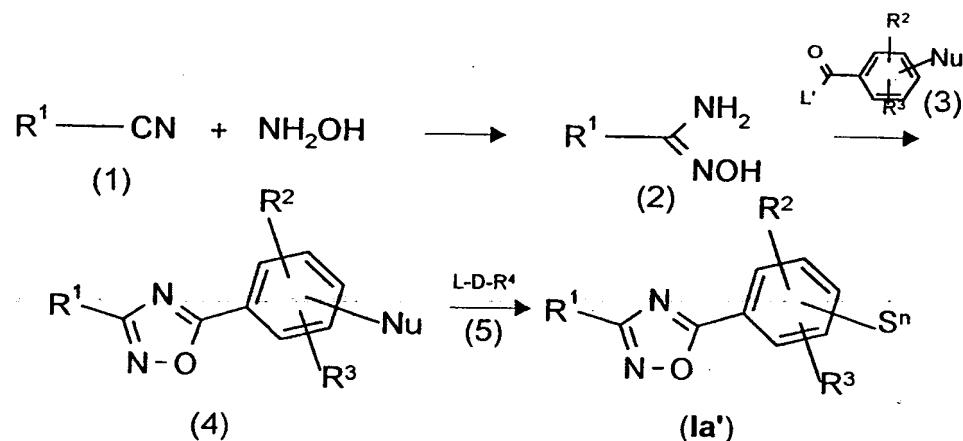
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können unter Anwendung bekannter 25 Verfahren u.a. wie folgt dargestellt werden.

In einer ersten Stufe wird ein Nitril der allgemeinen Formel (1) in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren (L.F. Tietze, T. Eicher, "Reaktionen und Synthesen im Organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium", 2. Auflage, 1991, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, S. 340) mit Hydroxylamin zu einem 30 Amidoxim der allgemeinen Formel (2) umgesetzt (Schema 1). Unter basischen Reaktionsbedingungen führt die Umsetzung dieses Amidoxims (2) mit durch nukleophile Gruppen substituierten Benzoesäurederivaten der allgemeinen Formel (3) zu Oxadiazolen der allgemeinen Formel (4). Benzoesäurederivate (3), die funktionalisierte Seitenketten tragen, sind unter Verwendung geeigneter 35 Schutzgruppen einsetzbar.

Als Base kommen Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanols, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols in Betracht. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium. Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumisopropanolat, Kalium-tert-

butanolat und Kaliummethanolat sind als Base besonders bevorzugt. Weiterhin kommen erfindungsgemäß als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride in Betracht.

Schema 1:



mit
 5 L' = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Alkyloxy;
 L = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl;
 10 Nu = OH, SH, NH₂ = VH gemäß der zuvor genannten Definitionen oder
 Nu = -B-OH, -B-SH, -B-NH₂ = B-VH gemäß der zuvor genannten Definitionen;
 S¹ = S¹, S², S³, S⁴ oder S⁵ gemäß der zuvor genannten Definitionen;

Die Modifikation der Seitenkette unter Bildung der Oxadiazolderivate der allgemeinen Formel (Ia') erfolgt gemäß Schema 1 durch abschließende Reaktion
 15 von (4) mit Elektrophilen der allgemeinen Formel (5). Hierzu werden die Oxadiazole (4) nach Zusatz einer Base in einem inerten Lösemittel bei Raumtemperatur mit den Elektrophilen (5) versetzt und nach bis zu einer Stunde, bevorzugt nach 15 bis 30 Minuten über einen Zeitraum von 4 bis 12 Stunden, bevorzugt 6 bis 8 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel zum
 20 großen Teil im Vakuum abdestilliert und das Produkt nach Waschen und Trocknen durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt. Erfindungsgemäß kommen als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride in Betracht. Die Hydride des Natriums, Lithiums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calciums sind bevorzugt. Geeignete inerte Lösemittel sind Dimethylformamid, Methylenechlorid sowie cyclische Ether wie
 25 Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan. Ferner können als Base Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanols, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols zum Einsatz kommen. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium. Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumisopropanolat, Kalium-tert-butanolat und Kaliummethanolat.
 30 Erfindungsgemäß können ebenfalls Alkali- oder Erdalkalihydroxide des Lithiums, Natriums, Kaliums sowie des Magnesiums, Calciums, bevorzugt jedoch

Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid und Calciumhydroxid in alkoholischer oder wässriger Lösung verwendet werden.

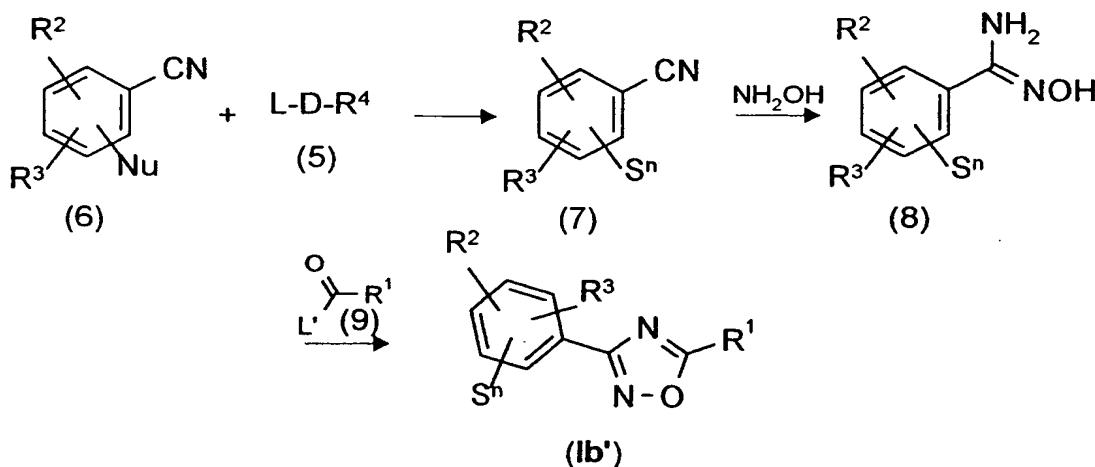
Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ia), die an Stelle des in (Ia') dargestellten Phenylrings einen heteroaromatischen Ring tragen sind in analoger Art und Weise 5 darstellbar.

Die Reaktion von aromatischen Nitrilen der allgemeinen Formel (6) mit Elektrophilen der allgemeinen Formel (5) führt gemäß Schema 2 zu den durch die Seitenkette S^n ($n=1,2,3,4$) substituierten aromatischen Cyaniden der allgemeinen Formel (7).

10 Hierzu werden die Nitrile (6) nach Zusatz einer Base in einem inertem Lösemittel bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, bevorzugt auf 40 bis 80°C deprotoniert und anschließend mit den Elektrophilen (5) versetzt. Die erhaltene Lösung wird über einen Zeitraum von 0,25 bis 2 Stunden auf 40 bis 80°C erwärmt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur im Vakuum vom Lösemittel befreit. Das Produkt wird nach 15 Waschen und Trocknen ohne weitere Reinigung direkt in die nächste Stufe eingesetzt. Erfindungsgemäß sind als Basen Alkali- oder Erdalkalihydride, bevorzugt Hydride des Natriums, Lithiums, Kaliums sowie des Magnesiums und Calciums einsetzbar. Geeignete inerte Lösemittel sind Dimethylformamid, Methylenchlorid sowie cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan.

20

Schema 2:



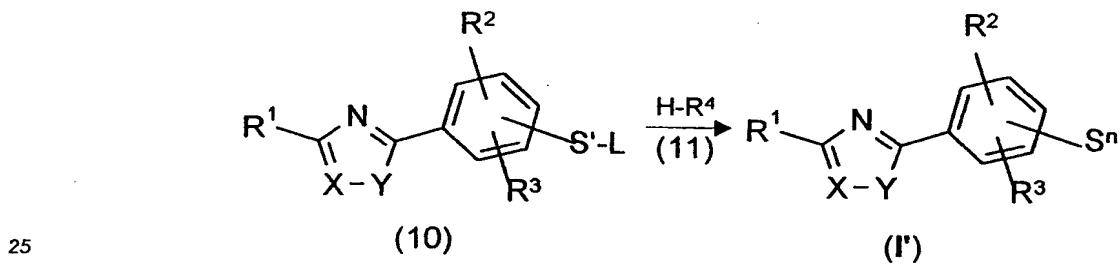
25 mit L' = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Alkyloxy;
 L = Abgangsgruppe, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl;
 Nu = OH, SH, NH₂ = VH gemäß der zuvor genannten Definitionen oder
 Nu = -B-OH, -B-SH, -B-NH₂ = B-VH gemäß der zuvor genannten Definitionen;
 Sⁿ = S¹, S², S³, S⁴ oder S⁵ gemäß der zuvor genannten Definitionen;

30 Diese Nitrile lassen sich in bekannter Weise (L.F. Tietze, T. Eicher, "Reaktionen und Synthesen im Organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium", Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, 1991, S. 340) in die aromatischen

Amidoxime der allgemeinen Formel (8) überführen. Im basischen Milieu liefern diese Amidoxime unter Reaktion mit den Carbonsäurederivaten (9) die Oxadiazole der Formel (Ib'). Hierzu werden die Amidoxime (8) mit den Carbonsäurederivaten (9) in einem inerten Lösemittel, bevorzugt ein Alkohol, besonders bevorzugt Ethanol, 5 gelöst und unter Einwirkung einer Base erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und das Produkt nach Waschen und Trocknen durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt. Als Basen kommen Alkali- oder Erdalkalialkoholate beispielsweise des Methanols, Ethanols, Isopropanols, n-, sec-, tert-Butylalkohols in 10 Betracht. Geeignete Alkali- und Erdalkalimetalle sind beispielsweise Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium. Natriummethanolat, Natriumethanolat, Natriumisopropanolat, Kalium-tert-butanolat und Kaliummethanolat sind als Base besonders bevorzugt.

20 Oxadiazolderivate der allgemeinen Formel (10), die am aromatischen Ring eine durch eine Abgangsgruppe substituierte Seitenkette tragen lassen sich erfindungsgemäß durch Umsetzung mit den Nukleophilen der allgemeinen Formel (11) in Verbindungen der allgemeinen Formel (I') überführen (Schema 3).

Schema 3:



mit $L = \text{Abgangsgruppe}$, beispielsweise Chlor, Brom, Iod, Methansulfonyl;
 $S' = -B-V-D$, $-V-D$ wobei B, V und D die in den Definitionen angegebene
Bedeutung haben;
 $S^n = S^1, S^2, S^3, S^4$ oder S^5 mit der zuvor genannten Bedeutung;

Hierzu werden die Verbindungen (10) in einem inerten Lösemittel gelöst und nach Zusatz der Nukleophile (11) über einen Zeitraum von 0,5 bis 2 Stunden, bevorzugt 1 bis 1,5 Stunden, auf 50 bis 120°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur 35 wird das Lösemittel zum großen Teil im Vakuum abdestilliert und das Produkt nach Waschen und Trocknen durch Kristallisation oder Chromatographie gereinigt.

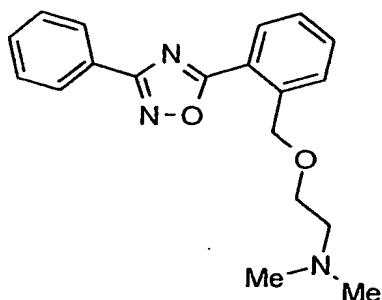
Geeignete inerte Lösemittel sind Dimethylformamid, Methylchlorid sowie cyclische Ether wie Tetrahydrofuran oder bevorzugt Dioxan.

Oxadiazole der allgemeinen Formel (I), die an Stelle des in (I') dargestellten Phenylrings einen heteroaromatischen Ring tragen sind in analoger Art und Weise

5 darstellbar. Die Synthese von in den Seitenketten weiter funktionalisierten Oxadiazolen der allgemeinen Formel (I) ist unter Verwendung geeigneter Schutzgruppen durchführbar.

10 Die vorliegende Erfindung soll anhand der folgenden Synthesevorschriften näher erläutert werden ohne sie auf deren Gegenstand zu beschränken.

Beispiel 1: 5-[2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxymethyl-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



15

a) Darstellung des Benzoesäureamidoxims:

14 g Hydroxylamin Hydrochlorid werden in 50 ml Wasser gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit 16,8 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von 10,3 g Benzoesäurenitril in 100 ml Ethanol gegeben und 3

20 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum verdampft und der Rückstand 2 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand (13,4 g = 98,5% der Th.) wird ohne weitere Reinigung in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

25

b) Darstellung des 5-(2-Hydroxymethyl-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazols:

1,36 g Benzoesäureamidoxim werden zu einer frisch hergestellten Lösung aus 0,46 g Natrium in 50 ml wasserfreiem Ethanol gegeben und 15 Minuten gerührt.

Anschließend gibt man 2,68 g Phthalid unter Rühren zu und erhitzt für 15 Stunden

30 unter Rückfluß. Die dunkelrote Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Es wird mit 2 N Salzsäure neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet,

eingeengt und an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (98:2) chromatographiert. Ausbeute: 1,2 g (48 % d. Th.).

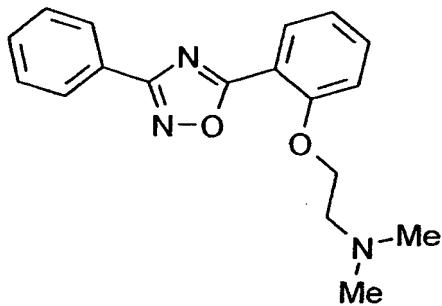
c) Darstellung von 5-{2-[2(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxymethyl-phenyl}-3-phenyl-

5 1,2,4-oxadiazol:

1 g 5-(2-Hydroxymethyl-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 20 ml DMF gelöst und mit 0,2 g Natriumhydrid (60% in Öl) versetzt. Man röhrt anschließend noch 30 Minuten bei 20-23°C und gibt dann eine zuvor 30 Minuten gerührte Mischung aus 2-N,N-Dimethylaminoethylchlorid und 0,22 g Natriumhydrid (60% in Öl) in 20 ml DMF zu. Diese Mischung wird erhitzt man für 5 Stunden auf 100°C, verdampft anschließend das Lösemittel im Vakuum. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, mit 2 N Salzsäure angesäuert und mit Essigsäureesthylester extrahiert. Die wässrige Phase wird mit Natronlauge alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, 10 im Vakuum eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Methanol). Das Produkt wird mit etherischer HCl-Lösung ins Hydrochlorid überführt und aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Ausbeute: 0,07 g (5 % d. Th.), Smp.: 107°C (Zers.).

Beispiel 2: 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

20



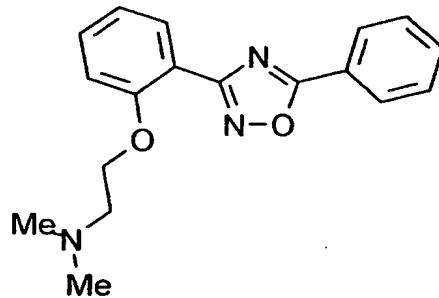
a) Darstellung des 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazols: 6,8 g

Benzoesäureamidoxim und 15,2 g Salicylsäuremethylester werden in 150 ml 25 wasserfreiem Ethanol gelöst, mit 2,3 g Natrium versetzt und 3 mal 25 Minuten (mit jeweils 5 Minuten Unterbrechung) bei 400 W in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum auf ca. 1/3 des Volumens eingeengt und der Rückstand mit Wasser versetzt. Unter Kühlung wird mit 2N Salzsäure auf pH 8-9 eingestellt, der entstehende Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Zum restlosen Entfernen des Wassers wird in Dichlormethan gelöst, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Ausbeute: 12,9 g (92% d. Th. bez. auf Benzoesäureamidoxim). Smp.: 156-158°C.

b) Darstellung des 5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazols:

2,38 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 100 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 0,3 g 80%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 15 Minuten bei 5 25-30°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 60 ml wasserfreies Dioxan, versetzt mit 2,88 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethylchlorid Hydrochlorid und 0,6 g 80%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 15 Minuten bei 25-30°C gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt, man lässt über Nacht stehen und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit 10 Wasser und 20 ml 1N Natronlauge versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum verdampft und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70:30, versetzt mit 2,5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert 15 und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 2,2 g (64% d. Th.). Smp.: 186-187°C.

Beispiel 3: 3-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol



20

a) Darstellung des 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxybenzoësäurenitrils:

23,8 g 2-Hydroxybenzoësäurenitril werden mit 6,0 g 80%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl in 200 ml Dioxan 30 Minuten bei 60°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 100 ml wasserfreies Dioxan, versetzt mit 28,8 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethylchlorid Hydrochlorid und 6,0 g 80%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 30 Minuten bei 60°C gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 4 mal 8 Minuten bei 400 W in der Mikrowelle erhitzt und anschließend das Lösemittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser und 1N Natronlauge versetzt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum verdampft. Ausbeute: 19,6 g (52% d. Th.).

b) Darstellung des 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyloxy]-benzoësäureamidoxims:

14 g Hydroxylamin Hydrochlorid werden in 100 ml Wasser gelöst und unter Rühren portionsweise mit 16,8 g Natriumhydrogencarbonat versetzt. Zu dieser Mischung wird eine Lösung von 19,0 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethyloxy-benzoësäurenitril in

5 150 ml Ethanol gegeben und 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Ethanol im Vakuum verdampft und der Rückstand 2 mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten Ether-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand (16 g = 72% d. Th.) wird ohne weitere Reinigung in die Cyclisierungsreaktion eingesetzt.

10

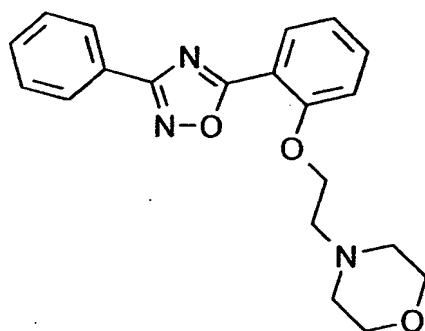
c) Darstellung des 3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-phenyl-1,2,4-oxadiazols:

4,46 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethyloxy-benzoësäureamidoxim und 5,44 g

Benzoësäuremethylester werden in 150 ml absolutem Ethanol gelöst, mit 2,3 g

15 Natrium versetzt und 2 mal 11 Minuten (mit 5 Minuten Unterbrechung) bei 300 W in der Mikrowelle erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum verdampft und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70:30, versetzt mit 2,5% einer 20 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 2,5 g (36d. Th.). Smp.: 174-175°C

25 **Beispiel 4:** 5-{2-[2-(Morpholino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



2,38 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 100 ml wasserfreiem

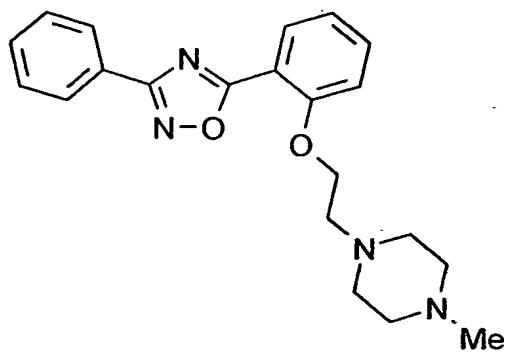
Dioxan gelöst und mit 0,3 g 80%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 15 Minuten bei

30 25-30°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 75 ml absolutes Dioxan, versetzt mit 3,72 g 2-(Morpholino)ethylchlorid Hydrochlorid und 0,6 g 80%ige Natriumhydrid-Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 15 Minuten bei 25-30°C gerührt. Die

vereinigten Lösungen werden 6 Stunden bei 100°C erhitzt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser und 20 ml 1N Natronlauge versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70:30, versetzt mit 1,5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 1,9 g (49% d. Th.). Smp.: 194-195°C.

10

Beispiel 5: 5-{2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

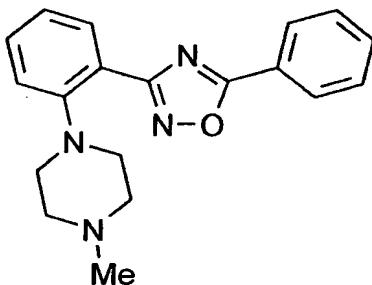


a) Darstellung von 5-[2-(2-Bromethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol:

15 1,85 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 80 ml Methylethylketon gelöst, mit 5 ml 1,2-Dibromethan, 6 g Kaliumcarbonat und mit 0,1 g Kaliumiodid versetzt. Die Mischung erhitzt man 12 Stunden unter Rückfluß und filtriert nach dem Abkühlen den Niederschlag ab. Die organische Phase wird im Vakuum eingeengt und an Kieselgel zunächst mit Toluol, dann mit Dichlormethan 20 als Eluent chromatographiert. Ausbeute: 2,3 g (86% d. Th.).

b) Darstellung von 5-{2-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol: 1,72 g 5-[2-(2-Bromethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 50 ml wasserfreiem Dioxan gelöst und mit 2 g N-Methylpiperazin versetzt. Die

25 Lösung wird eine Stunde unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (90/10) chromatographiert. Die so erhaltene Base wird in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit etherischer HCl angesäuert und mit Diethylether ausgefällt. Der Rückstand wird aus wasserfreiem Ethanol und Diethylether umkristallisiert. Ausbeute: 1,7 g (78% d. Th.).
30 Smp.: 251-253°C.

Beispiel 6: 5-Phenyl-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol**a) Darstellung von 1-(2-Cyanophenyl)piperazin:**

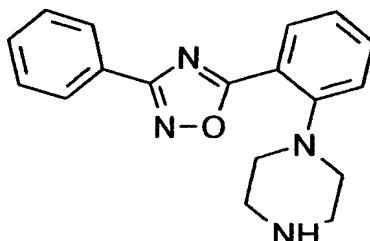
(in Analogie zu G. E. Martin, R. J. Elgin, J. R. Mathiasen, C. B. Davis, J. M. Kesslick,
 5 J. Med. Chem. 32 (1989) 1052-1056)

b) Darstellung von 1-(2-Cyanophenyl)-4-methylpiperazin:

7,48 g 1-(2-Cyanophenyl)-piperazin werden mit 30 ml Formaldehyd und 30 ml
 Ameisensäure 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Lösemittel werden im Vakuum
 10 verdampft und der Rückstand in Ether aufgenommen und mit Wasser versetzt. Mit
 20%iger Natronlauge wird alkalisch gestellt, mit Kaliumcarbonat gesättigt und mit
 Ether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im
 Vakuum eingeengt. Zur Reinigung wird an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol
 (70:30, versetzt mit 1% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert.
 15 Ausbeute: 6,7 g (83% d. Th.).

**c) Die Darstellung der Amidoxime erfolgt gemäß der für Beispiel 3b beschriebenen
 Vorgehensweise.**

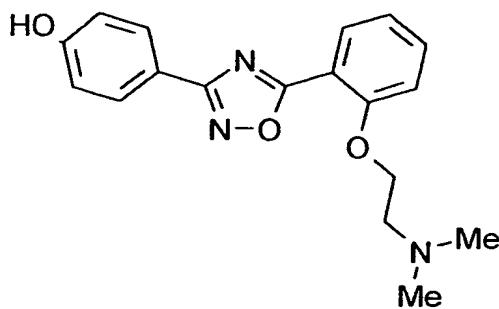
20 **d) Die Darstellung der 1,2,4-Oxadiazole erfolgt gemäß der für Beispiel 3c
 beschriebenen Vorgehensweise.**

Beispiel 7: 3-Phenyl-5-[2-(piperazin-1-yl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol**25 a) Darstellung von 2-(Piperazin-1-yl)-benzoësäuremethylester:**

(in Analogie zu G. S. Poindexter, M. A. Bruce, K. L. LeBoulluec, I. Monkovic,
 Tetrahedron Lett. 35 (1994) 7331-7334)

b) Darstellung von 5-[2-(Piperazin-1-yl)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol:

1,36 g Benzoësäureamidoxim und 2,34 g 2-(Piperazin-1-yl)-benzoësäureethylester Maleinat werden mit 0,92 g Natrium in 100 ml wasserfreiem Ethanol versetzt und 6 mal 30 Minuten (mit jeweils 5 Minuten Unterbrechung) bei 350 W in der Mikrowelle 5 erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösemittel im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Dichlormethan gegen Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester/Isopropanol (70:30, versetzt mit 5% einer 25%igen Ammoniak-Lösung) chromatographiert. Ausbeute: 90 mg (3% d. Th.). Smp.: 254-10 255°C.

Beispiel 8: 5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-hydroxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol

15 **a) Darstellung von 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoësäuremethylester:**
 15,2 g Salicylsäuremethylester werden in 200 ml wasserfreiem Acetonitril gelöst und mit 4,4 g 60%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 200 ml absolutes Acetonitril, versetzt mit 17,4 g 2-(N,N-Dimethylamino)ethylchlorid Hydrochlorid und 5,2 g 60%ige Natriumhydrid-20 Suspension in Öl. Diese Lösung wird ebenfalls 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die vereinigten Lösungen werden 1 Stunden unter Rückfluß erhitzt und anschließend im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand an Kieselgel mit 25 Essigester/Methanol (1:1) chromatographiert. Man erhält so 14,6 g eines gelben Öls (65% d. Th.).

b) Darstellung von 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoësäure:

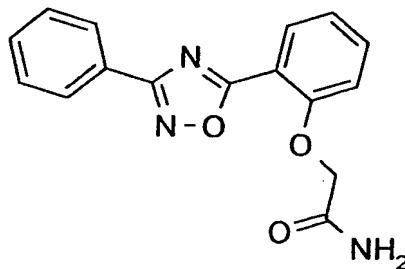
4,4 g 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoësäuremethylester werden mit 30 ml 30 5N Salzsäure 15 Minuten bei 300 W in der Mikrowelle erhitzt. Es wird mit Essigester extrahiert, die Wasserphase eingeengt und aus Acetonitril/Ether umkristallisiert. Ausbeute: 4,2 g (86% d. Th.).

c) Darstellung von 5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-3-(4-hydroxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol:

2,45 g 2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-benzoësäure werden mit 1,91 g N-Ethyl-N-dimethylaminopropyl)carbodiimid Hydrochlorid und katalyt. Mengen

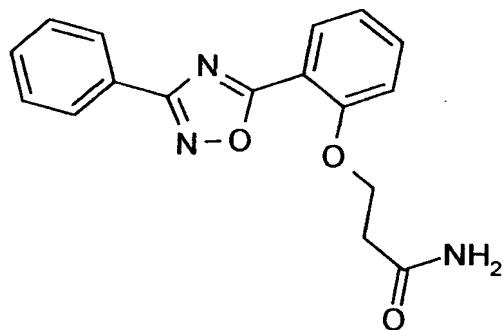
- 5 Hydroxybenzotriazol in 50 ml DMF gelöst. Nach 15 Minuten gibt man 1,52 g 4-Hydroxybenzoësäureamidoxim hinzu und erhitzt die Mischung 15 Minuten bei 700 W in der Mikrowelle. Es wird eingeengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Ethanol filtriert und wie oben beschrieben in das
- 10 Salz überführt. Ausbeute: 1,1 g (29% d. Th.). Smp.: 170°C Zers.

Beispiel 9: 5-[2-[(Carboxamido)methyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



- 15 3,57 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 70 ml wasserfreiem DMF gelöst und mit 0,6 g 60%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl 30 Minuten bei 25-30°C gerührt. Zu dieser Lösung gibt man 1,4 g 2-Chloressigsäureamid und röhrt für 2 Stunden bei 100°C. Anschließend dampft man das Lösemittel im Vakuum ein. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und abgesaugt. Der Niederschlag wird
- 20 nacheinander mit Methanol und Essigsäureethylester ausgekocht. Ausbeute: 3,3 g (75 % d. Th.). Smp.: 249-251°C.

Beispiel 10: 5-[2-[2-(Carboxamido)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



a) Darstellung des 5-[2-[2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol:

4,1 g 5-(2-Hydroxyphenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 60 ml wasserfreiem DMF gelöst und mit 0,688 g 60%iger Natriumhydrid-Suspension in Öl versetzt. Zu 5 dieser Mischung gibt man 3,15 g 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxan und röhrt für 4 Stunden bei 100°C. Nach dem Abkühlen verdampft man das Lösemittel im Vakuum und versetzt den Rückstand mit Wasser. Es wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die verbleibende Lösung wird an Kieselgel mit Essigsäureethylester chromatographiert. 10 Ausbeute: 2,5 g (41 % d. Th.).

b) Darstellung von 5-[2-[2-(Carboxyl)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol:

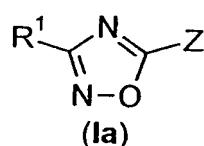
2,5 g 5-[2-[2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 50 ml Aceton gelöst und bei 0°C mit einer Lösung von Chrom(VI)oxid in 30proz. 15 Schwefelsäure tropfenweise versetzt. Man röhrt anschließend noch 20 Stunden bei 20-23°C und gibt dann unter Kühlung bei 5°C 25 ml Isopropanol zu. Die Mischung wird in eine Suspension von 100 ml Dichlormethan und 100 ml Wasser gegeben und die organische Phase abgetrennt. Man extrahiert die Wasserphase noch einmal mit Dichlormethan und die vereinigten organischen Lösungen nochmals mit Wasser. 20 Man trocknet über Natriumsulfat, engt im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (97:3). Das Produkt wird aus Essigesäureethylester umkristallisiert. Ausbeute: 0,23 g (11 % d. Th.), Smp.: 170-171°C.

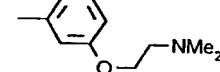
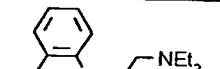
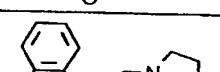
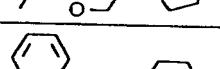
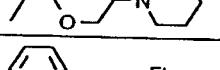
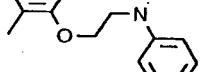
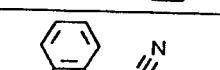
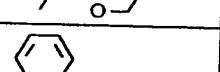
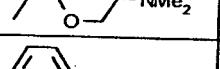
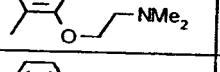
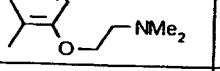
25 **c) Darstellung von 5-[2-[2-(Carboxamido)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol:**
0,8 g 5-[2-(Carboxyl)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol werden in 40 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Zu dieser Lösung gibt man dann 2 ml Oxalylchlorid, gelöst in 5 ml wasserfreiem Dichlormethan und röhrt noch 1,5 Stunden bei 20 °C. Das Lösemittel wird im Vakuum verdampft und mit 30 ml 30 wasserfreiem Dichlormethan versetzt. Unter Kühlung gibt man ammoniakalische Dichlormethan-Lösung zu, bis das Reaktionsmedium basisch reagiert. Man lässt 14 Stunden stehen, versetzt mit Wasser, trennt den entstandenen Niederschlag und die Dichlormethan-Phase ab und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Nach dem Einengen beträgt der Rückstand 0,7 g. Dieser wird an Kieselgel mit 35 Dichlormethan/Methanol (98:2) chromatographiert und das Produkt aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute: 0,24 g (33 % d. Th.), Smp.: 137-138 °C.

In Analogie zu den zuvor beschriebenen Verfahren und Synthesebeispielen wurden u.a. die folgenden Verbindungen dargestellt:

Tabelle 1: Oxadiazole der allgemeinen Formel (1a)

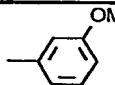
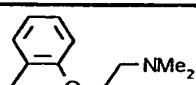
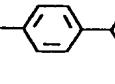
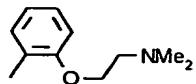
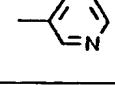
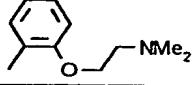
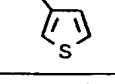
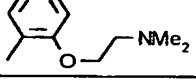
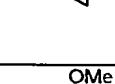
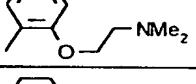
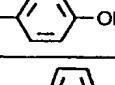
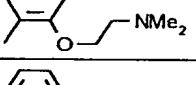
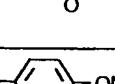
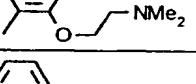
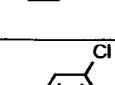
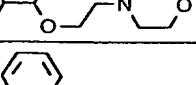
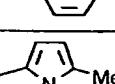
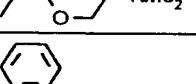
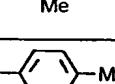
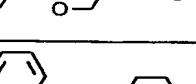
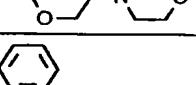
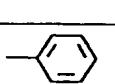
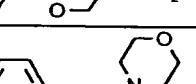
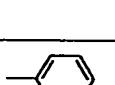
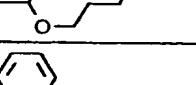
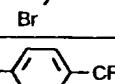
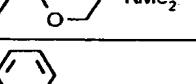
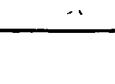
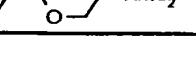
5



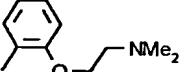
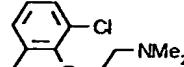
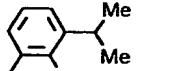
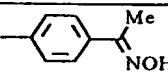
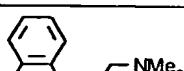
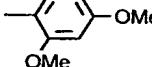
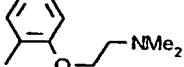
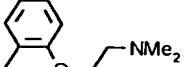
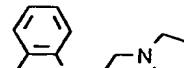
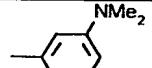
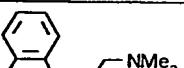
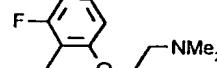
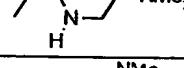
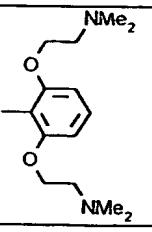
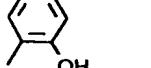
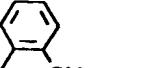
Beispiel	R1	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
11			220-221a	5-[3-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
12			157-158a	5-[2-[2-(N,N-Diethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
13			164-165a	5-[2-[2-(N-Pyrrolidinyl)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
14			194-195a	5-[2-[2-(N-Piperidinyl)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
15			141-142a	5-[2-[2-(N-Ethyl-N-phenylamino)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
16			104-105	5-[2-(Cyanomethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
17			205a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol
18			211a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-3-(4-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
19			194a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol
20			167-168a	5-[2-[2-(N-Benzylamino)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
21			185-186a	5-[2-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

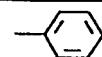
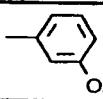
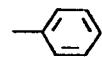
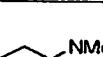
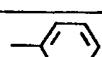
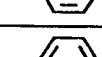
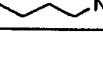
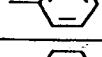
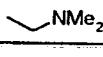
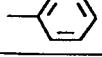
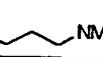
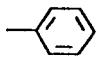
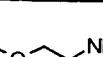
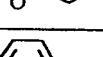
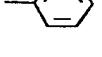
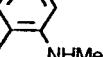
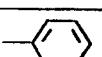
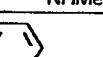
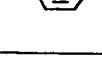
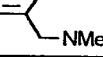
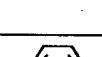
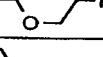
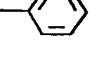
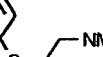
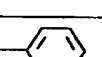
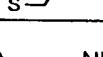
Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
22			205-206 ^a	5-{2-[2-(N-Methylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
23			161-162 ^a	5-{2-[2-(N-Ethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
24			212-214 ^a	5-[2-(2-Aminoethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
25			219-220 ^a	5-{4-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
26			233 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
27			167-168 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
28			185 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(2,4-dichlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
29	Me		94 ^b (Zers.)	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-methyl-1,2,4-oxadiazol
30			120-122 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-[4-(4-hydroxyphenyl)oxy-phenyl]-1,2,4-oxadiazol
31			150-153 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-benzyl-1,2,4-oxadiazol
32			167 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-{2-[2-(N,N-dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-1,2,4-oxadiazol
33			196-197 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol
34			199 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
35			250 ^a (Zers.)	5-[2-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl)oxyphenyl]-3-(4-nitro-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
36			273-274 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-pyridin-3-yl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
37			166-167 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol
38			102 ^a (Zers.)	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-[2-(4-hydroxyphenyl)-vinyl]-1,2,4-oxadiazol
39			212-214 ^a	5-[2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
40			218-220 ^a	5-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
41			220 ^a (Zers.)	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-pyridyl)-1,2,4-oxadiazol
42			186 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-thienyl)-1,2,4-oxadiazol
43			185 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-pyridyl)-1,2,4-oxadiazol
44			185 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-trifluoromethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol
45			216-220 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
46			235-236 ^a	5-{1-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-naphth-2-yl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
47			245 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-amino-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
48			192-194 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol
49			225-230 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]-1,2,4-oxadiazol
50			197-199 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-methoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol

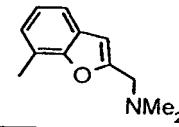
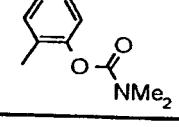
Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
51			148 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-methoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
52			157-158 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-isopropyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
53			188-189 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-pyridyl)-1,2,4-oxadiazol
54			186-189 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-thienyl)-1,2,4-oxadiazol
55			154-155 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol
56			210-213 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol
57			176-178 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-furyl)-1,2,4-oxadiazol
58			189-191 ^a	5-{2-[2-(N-Morpholino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-methoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol
59			152 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
60			169-171 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(1,5-dimethylpyrrol-2-yl)-1,2,4-oxadiazol
61			197-199 ^a	5-{2-[2-(N-Morpholino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol
62			190-193 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-ethoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol
63			199-214 ^a	5-{2-[3-(N-Morpholino)propyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
64			175-178 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(2-bromophenyl)-1,2,4-oxadiazol
65			208-212 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-3-(4-trifluoromethylphenyl)-1,2,4-oxadiazol

Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
66			170-175 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl]-3-(4-ethyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
67			177-178 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-4-methyl-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
68			174-175 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-3-methyl-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
69			219 ^a (Zers.)	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-4-methoxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
70			216-219 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl]-3-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1,2,4-oxadiazol
71			213-216 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl]-3-(3,4-dimethyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
72			186-189 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-5-methyl-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
73			205-207 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-4-chlor-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
74			197-200 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-5-chlor-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
75			190-197 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-3-methoxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
76			211-212 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-5-brom-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
77			173-175 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl]-3-(4-tert-butyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
78			217-220 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl]-3-(3-chlor-4-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
79			157 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl]-3-(2-norbornen-5-yl)-1,2,4-oxadiazol
80			170 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl]-3-(2-norbornanyl)-1,2,4-oxadiazol

Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
81			247 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl]-3-(1-adamantyl)-1,2,4-oxadiazol
82			188-189 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-3-chlor-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
83			218-220 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-3-isopropyl-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
84			259-262 ^a (Zers.)	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl]-3-[4-(ethyl-1-hydroxyimino)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol
85			180-182 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl]-3-(2,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol
86			105-116 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl]-3-cyclopentyl-1,2,4-oxadiazol
87			175-178 ^a	5-[2-[2-(N-Pyrrolidino)ethyl]oxy-phenyl]-3-(2-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
88			188 ^a	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl]-3-[3-(N,N-dimethylamino)phenyl]-1,2,4-oxadiazol
89			111-113 ^b	5-[2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-6-fluor-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
90			204-205 ^a	5-[2-N-[2-(N',N'-Dimethylamino)-ethyl]aminophenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
91			220-223 ^a (Zers.)	5-[2,6-bis[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
92			110-111	3,5-Diphenyl-1,2,4-oxadiazol
93			156-158	5-(2-Hydroxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
94			106-107	5-(2-Methoxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
95			199-200	5-(3-Hydroxy-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
96			176 ^a	5-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
97			183-184 ^a	5-(4-N,N-Dimethylamino-butyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
98			235-236 ^a	5-(N,N-Dimethylamino-methyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
99			163-164 ^a	5-(3-N,N-Dimethylamino-propyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
100			155-156 ^a	5-(2-N,N-Dimethylamino-ethyl-oxy)methyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
101			154-157 ^a	5-(2-N-Methylamino-phenyl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
102			221 ^a (Zers.)	5-[2-(N,N-Dimethylamino-methyl)-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
103			112-115 ^a (Zers.)	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxy-phenyl}methyl-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
104			190 ^a (Zers.)	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]mercapto-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
105			102 ^b	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-ethyl]oxycarbonyl-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
106			212-214 ^a	5-{2-[1-(N,N-Dimethylamino-methyl)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
107			193-194 ^a	5-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)-propyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
108			241-242 ^a	5-[2-(N-Methyl-8-azabicyclo-[3.2.1]octan-3-yl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
109			195-197 ^a	5-{2-[(1-Methylpyrrolidin-2-yl)-methyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

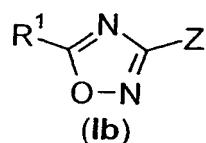
Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
110			205-206 ^a	5-{2-(1-Methylpyrrolidin-3-yl)-oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
111			206-207 ^a	5-{2-(1-Azabicyclo-[3.2.1]-octan-3-yl)oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
112			208-209 ^a	5-{2-(1-Methylpiperidin-4-yl)-oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
113			130-132 ^a	5-{2-[(2S)-N,N-Dimethylamino]- (1S)-phenyl)-propyl}oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
114			140-142 ^a	5-{2-[(2R)-N,N-Dimethylamino]- (1R)-phenyl)-propyl}oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
115			180-182 ^a	5-(2-(N,N-Dimethylamino)-cyclohexyl)oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
116			84-85	5-{(N,N-Diethylamino-carbonyl)methoxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
117			175-176	5-[2-(Carboxymethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
118			170-171	5-[2-(Carboxyethyl)oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
119			162-163	5-{2-[2-(N,N-Dimethyl-N-oxido-amino)ethyl]oxy-phenyl}-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
120			236-237 ^a	5-[2-N,N-Dimethylaminomethyl-2,3-dihydro-benzo[b]furan-7-yl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

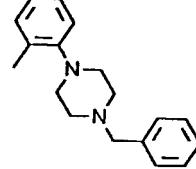
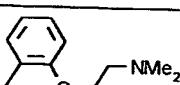
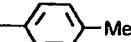
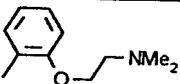
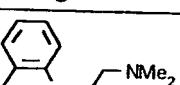
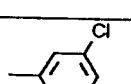
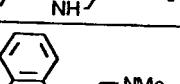
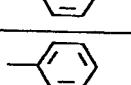
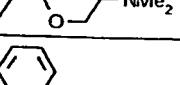
Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
121			252-253 ^a	5-[2-N,N-Dimethylaminomethyl]benzo[b]furan-7-yl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol
137			120-121	5-[2-(N,N-Dimethylamino)carbonyloxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol

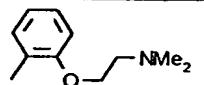
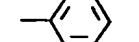
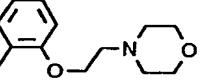
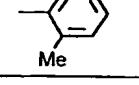
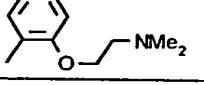
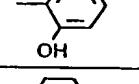
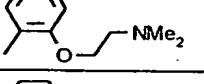
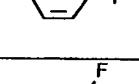
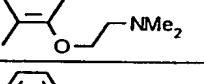
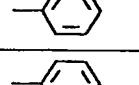
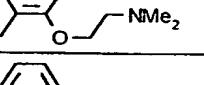
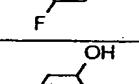
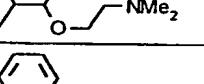
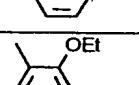
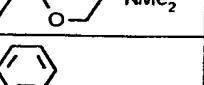
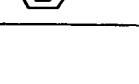
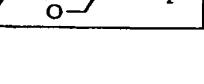
a) Hydrochlorid; b) Fumarat

Tabelle 2: Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ib)

5



Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
122			122-123	3-[2-(4-Benzylpiperazin-1-yl)phenyl]-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol
123			197-198 ^a	3-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-5-(3-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol
124			189-191 ^a	3-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-5-(4-methylphenyl)-1,2,4-oxadiazol
125			194-195 ^a	3-[2-N-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]aminophenyl]-5-phenyl-1,2,4-oxadiazol
126			195-196 ^a	3-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-5-(3-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
127			156-157 ^a	3-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-5-(2-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol

Beispiel	R ¹	Z	Smp. [°C]	chemische Bezeichnung
128			209-210 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-(4-chlorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
129			166-167 ^a	3-[2-(2-N-Morpholinoethyl)oxy-phenyl]-5-(3-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
130			189-190 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-(2-methyl-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
131			167-168 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-(2-hydroxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
132			217-218 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-(4-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
133			174-175 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-(3-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
134			196-197 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-(2-fluorophenyl)-1,2,4-oxadiazol
135			188-189 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-(3-hydroxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol
136			144-145 ^a	3-{2-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl}-5-(2-methoxy-phenyl)-1,2,4-oxadiazol

a) Hydrochlorid;

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Affinität zu oder Aktivität an den verschiedensten Rezeptortypen zeigen und eine neuroprotektive Wirkung aufweisen.

5 *In vitro* und *in vivo* Versuche haben gezeigt, daß die im Gehirn infolge von Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, globale und fokale Ischämie, Schädel-Hirn-Trauma, Hirn-Ödem und Hirn-Druck auftretenden Zellschäden und Funktionsausfälle z. T. auf einer erhöhten synaptischen Aktivität und somit vermehrter Transmitterfreisetzung beruhen. Neben Glutamat sind Histamin und Serotonin als Neurotransmitter von
10 besonderer Bedeutung. Darüberhinaus werden die Konzentrationen von insbesondere Calcium und Natrium Ionen verändert.

Es ist bekannt, daß nach systemischer Applikation von Glutamat Neuronen im Gehirn von Mäusen zerstört werden (S.M. Rothman und T.W. Olney, Trends in
15 Neurosciences 10 (1987) 299). Dieser Befund läßt unter anderem den Schluß zu, daß Glutamat eine Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen spielt (R. Schwarcz und B. Meldrum, The Lancet 11 (1985) 140). Weiterhin sind Substanzen wie z.B. Quisqualinsäure, Kaininsäure, Ibotensäure, Glutaminsäure, N-Methyl-D-asparaginsäure (NMDA) und α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazol-propionsäure
20 (AMPA) als exogene bzw. endogene Neurotoxine bekannt. Gehirnläsionen, die mit solchen Substanzen induziert werden können, sind vergleichbar mit jenen, welche mit Zusammenhang mit Epilepsie und anderen neurodegenerativen Erkrankungen - wie z.B. Morbus Huntington und Morbus Alzheimer - auftreten. Substanzen und Ionen, welche die Aktivität der Glutamat-Rezeptoren und des mit diesem Rezeptor
25 verbundenen Ionenkanals hemmen - wie z.B. kompetitive und nicht-kompetitive Antagonisten exzitatorischer Aminosäuren - schützen Gehirnzellen vor hypoxischen bzw. ischämischen Schäden. Diese Befunde zeigen, daß die Glutamat-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Vermittlung des ischämischen Schadens spielen.
30 Der Nachweis der Wirkung am AMPA Rezeptor wurde mittels Elektrophysiologie an neuronalen Zellen (Patch-Clamp-Methode) geführt (M. L. Mayer, L. Vyklicky and G. L. Westbrook, J. Physiol. 415 (1989) 329-350).
Die Testung erfolgte bei einer Testkonzentration von 100 μ M.

Tabelle 3: Hemmung des Kainat-induzierten Signals am AMPA-Rezeptor

Beispiel	AMPA Inh. [%]
21	98
17	97
34	97
8	97
3	96
13	96
14	96
24	96
22	94
23	93
37	93
27	91
20	90
28	87
33	87
2	86
12	85
19	86

Beispiel	AMPA Inh. [%]
48	85
5	84
54	81
68	81
18	80
42	79
43	77
4	71
64	65
45	64
44	62
47	59
59	54
57	51
40	37
67	28
31	23

Der Nachweis der Affinität zur "Na⁺ Kanal site 2"-Bindungsstelle wurde wie von G.B. Brown (J. Neurosci. 6 (1986) 2064) beschrieben geführt.
 Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10μM.
 Die Hemmwerte sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Hemmung am Na-Kanal ($[^3\text{H}]\text{-BTX}$)

Beispiel	Na ⁺ -Kanal Inh. [%]
14	100
20	100
21	100
68	100
23	99
64	99
13	95
22	94
37	93
67	92
3	91
28	91
12	90
24	89
42	89
44	89
34	88
40	88

Beispiel	Na ⁺ -Kanal Inh. [%]
8	87
2	86
18	85
48	85
33	84
19	83
31	82
17	80
45	79
4	79
27	79
5	78
47	74
43	72
59	70
54	62
57	54

Zellschädigungen durch Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie und Ischämie führen durch

5 eine Mangelversorgung zu einem reduzierten Angebot von Energieträgern wie z.B. Glucose in Neuronen.

Effekte von Histamin Rezeptor Antagonisten auf Hypoxie- und Hypoglykämie-

induzierte Schädigung von 2-Deoxyglukose-Aufnahme wurde an Ratten

Hippocampus Slice-Präparationen untersucht (S. Shibata und S. Watanabe,

10 Neuroscience Letters 151 (1993) 138). Zugabe von Histamin verschlimmert die

Ischämie-induzierte Abnahme der 2-Deoxyglukose-Aufnahme. Es wurde gezeigt, daß Histamin H1 Rezeptor Antagonisten die ischämie-induzierte Reduktion der 2-Deoxyglukose-Aufnahme verbessern, während Histamin H2 Rezeptor Antagonisten hierauf keinen Effekt haben. Der protektive Effekt von Histamin H1 Rezeptor

5 Antagonisten kann durch Histamin aufgehoben werden. Diese Untersuchung legt nahe, daß Histamin Rezeptoren eine wichtige Rolle in der Ischämie-induzierten Reduktion des Glucose-Metabolismus spielen.

Exzessive neuronale Aktivität kann in Kombination mit einem massiven Anstieg von Neurotransmittern zu einer neuronalen Degeneration in Tiermodellen mit transiente 10 cerebraler Ischämie führen (H. Benveniste, H. Drejer, A. Schousboe, N.H. Diemer, J. Neurochem. 43 (1984) 1369). Neuronale Aktivität kann durch Substanzen, die an Neurotransmitter Rezeptoren binden wie z.B. 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) inhibitiert werden (R. Andrade, R.A. Nicoll, Soc. Neurosci. Abstr. 11 (1985) 297). Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß Administration von 5-Hydroxytryptamin 15 Agonisten in Tiermodellen mit Okklusion der mittleren Cerebralarterie zu einer Reduktion des Infarktvolumen führen (J.H.M. Prehn, C. Backhauß, C. Karkoutly, J. Nuglisch, B. Peruche, C. Rossberg, J. Kriegstein, Eur. J. Pharmacol. 203 (1991) 213).

20 Als Testsystem für den Nachweis der Affinität zu den folgenden Rezeptoren wurden Rezeptorbindungsstudien nach den folgenden Referenzen durchgeführt: Histamin H1 (S. Dini et al. Agents and Actions 33 (1991) 181); 5-Hydroxytryptamin 1A (M.D. Hall et al., J. Neurochem. 44 (1985) 1685); 5-Hydroxytryptamin 2A (J.E. Leysen et al., Mol Pharmacol. 21 (1982) 301); 25 Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10µM. Tabelle 5 faßt die Hemmwerte an obigen Rezeptoren zusammen:

Tabelle 5a:

Beispiel	H1 Inh.[%]
2	99
40	99
3	98

Tabelle 5b:

Beispiel	HT1A Inh.[%]
8	100
47	98
27	97

Tabelle 5c:

Beispiel	HT2A Inh.[%]
13	100
17	99
67	99

Tabelle 5a:

Beispiel	H1 Inh. [%]
45	98
34	96
19	95
54	95
18	94
31	94
8	94
42	94
37	93
28	92
13	91
27	90
57	90
67	90
64	88
12	87
14	87
33	87
43	86
59	84
47	82
17	78
48	78
21	75

Tabelle 5b:

Beispiel	HT1A Inh. [%]
33	97
19	96
34	95
37	94
31	93
64	93
2	91
13	91
17	91
24	91
45	91
18	90
40	88
23	87
54	85
68	84
3	79
22	77
42	77
28	75
57	72
43	69
44	65
5	63

Tabelle 5c:

Beispiel	HT2A Inh. [%]
18	97
40	97
14	96
33	96
34	96
47	96
3	95
8	95
45	95
12	94
27	94
54	94
4	93
23	93
44	93
59	93
28	92
48	92
64	92
2	91
31	91
21	90
42	90
22	88

Tabelle 5a:

Beispiel	H1 Inh. [%]
5	74
44	74
68	74
22	64
23	63
4	44
24	27
20	19

Tabelle 5b:

Beispiel	HT1A Inh. [%]
12	56
48	54
4	50
67	49
21	48
59	46
20	43
14	28

Tabelle 5c:

Beispiel	HT2A Inh. [%]
68	87
19	84
5	81
20	79
37	78
57	77
24	58
43	58

Nach H. Takahashi et al. (Stroke 26 (1995) 1676) sind Sigma Rezeptoren am Mechanismus von akuten Schädigungen nach transienter fokaler Ischämie involviert.

5 Takahashi et al. konnten beispielsweise bei der Untersuchung eines potenten Liganden des Sigma Rezeptors im Modell der transienten fokalen Ischämie eine Reduktion des Infarktvolumens nachweisen.

Als Testsystem für den Nachweis der Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen 10 zum Sigma Rezeptor wurden Rezeptorbindungsstudien nach E.W. Karbon, K. Naper, M.J. Pontecorvo, Eur. J. Pharmacol. 193 (1991) 21 durchgeführt. Die Testung erfolgte typischerweise bei einer Testkonzentration von 10 μ M. Die Hemmwerte sind in untenstehender Tabelle angegeben.

15 Tabelle 6:

Beispiel	Sigma Inh. [%]
14	93
44	93
5	90
45	85

Beispiel	Sigma Inh. [%]
64	76
34	75
19	74
48	74

Beispiel	Sigma Inh. [%]
20	84
27	84
28	84
13	83
37	82
59	82
18	80
23	79
68	79
22	78
31	77
33	77
21	76
40	76

Beispiel	Sigma Inh. [%]
12	68
54	68
17	65
2	62
3	62
8	59
42	57
47	56
67	54
24	52
57	49
4	41
43	0

Der Nachweis für die neuroprotektive Wirkung *in vivo* wurde in einem Schlaganfallmodell an der Ratte durchgeführt. Dabei wird eine permanente focale

5 cerebrale Ischämie durch die operative Occlusion der Arteria cerebri media (MCAO) induziert (basierend auf A. Tamura, D.I. Graham, J. McCulloch und G.M. Teasdale, J. Cereb. Blood Flow Metab. 1 (1981) 53-60). Mit 5-[2-(N,N-Dimethylamino)ethyl]oxy-phenyl]-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol (Beispiel 2) gelang es, das Läsionsvolumen deutlich und signifikant zu verkleinern.

10

Die oben beschriebenen Ergebnisse zeigen, daß die Oxadiazolderivate der allgemeinen Formel I bei neurodegenerativen Erkrankungen sowie Gehirnischämie verschiedener Genese eingesetzt werden können. Hierunter fallen beispielsweise: Status epileptikus, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem,

15 amyotrophe laterale Sklerose, Huntington's Disease, Morbus Alzheimer, Hypotonie, Herzinfarkt, Hirndruck (erhöhter intrakranialer Druck), ischämischer und hämorrhagischer Stroke, globale cerebrale Ischämie bei Herzstillstand, Diabetische

Polyneuropathie, Tinnitus, perinatale Asphyxie, Psychose, Schizophrenie, Depression und Morbus Parkinson.

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, - insbesondere Lösungen zur Injektion (s.c., i.v., i.m.) und Infusion - Säfte,
- 10 Emulsionen oder dispersible Pulver. Hierbei soll der Anteil der pharmazeutisch wirksamen Verbindung(en) jeweils im Bereich von 0,1 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,5 bis 50 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung liegen, d.h. in Mengen die ausreichend sind, um den unten angegebenen Dosierungsbereich zu erreichen. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der
- 15 Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten
- 20 werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder

- 25 Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

30

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder

- 35 Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

10 Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalosalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise 5 bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilfslösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

15 Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen 10 enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

20 Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol 15 beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

25 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise Wasser, pharmazeutisch unbedenkliche organische Lösemittel, wie Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), Öle pflanzlichen Ursprungs (z.B. Erdnuß- oder Sesamöl), mono- oder polyfunktionelle Alkohole (z.B. Ethanol oder Glycerin), Trägerstoffe wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Kaoline, 20 Tonerden, Talkum, Kreide) synthetische Gesteinsmehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure und Silikate), Zucker (z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker) Emulgiermittel (z.B. Lignin, Sufitablaugen, Methylcellulose, Stärke und 25 Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlaurylsulfat) erwähnt.

30 25 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise parenteral - insbesondere auf dem Wege der Infusion - intravenös. Im Falle der oralen Anwendung können die Tabletten selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie z.B. Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalciumphosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablettieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt 35 werden.

35 Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

40 Die Dosierung für die intravenöse Anwendung liegt bei 1 - 1000 mg pro Stunde, vorzugsweise zwischen 5 - 500 mg pro Stunde.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der 5 Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation 10 größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über der Tag zu verteilen.

Ferner können die Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. deren Säureadditionssalze auch mit andersartigen Wirkstoffen kombiniert werden.

15

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

20

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff	100 mg
	Milchzucker	140 mg
25	Maisstärke	240 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Magnesiumstearat	5 mg
		<hr/>
		500 mg

30

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt 35 und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

70

B)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff	80 mg
5	Milchzucker	55 mg
	Maisstärke	190 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	2 mg
10		<hr/>
		400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natriumcarboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

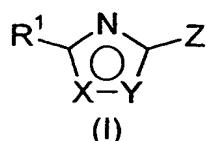
20 C) Ampullenlösung

Wirkstoff	50 mg
Natriumchlorid	50 mg
Aqua pro inj.	5 ml

25 Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen 30 enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

71
Patentansprüche

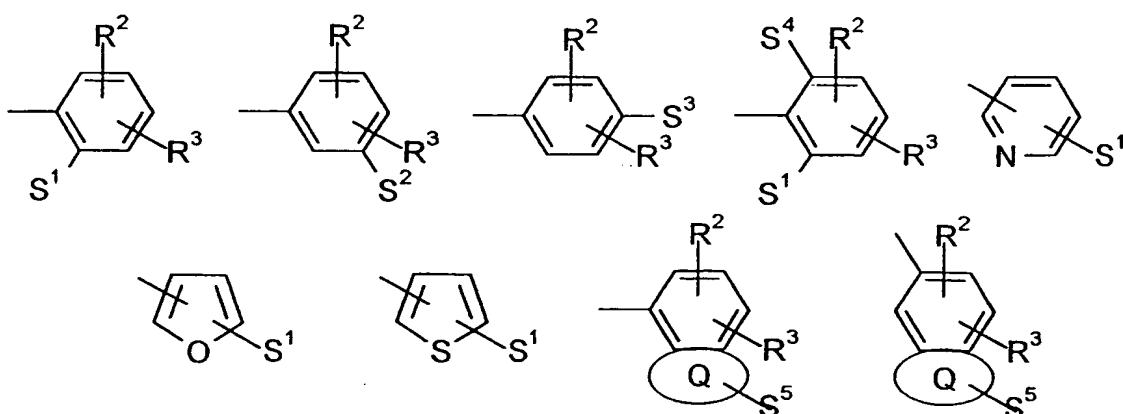
1) Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I)



worin

10 X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind;

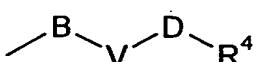
Z ein Rest der Formel



15

worin

S¹ und S² ein Rest der Formel



20 worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₁₀-Alkylen-, C₂-C₁₀-Alkenylen- oder C₂-C₁₀-Alkinylen-Brücke repräsentieren können, die jeweils ein- oder mehrfach durch =O, -CN, -CHO, C₆-C₁₀-Aryl, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert sein kann;

25 S¹ und S² ein Rest der Formel



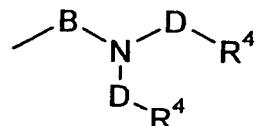
30

72

worin V und B die zuvor genannte Bedeutung aufweisen können und U eine C₃-C₆-Cycloalkyl-, C₅-C₆-Cycloalkenyl- oder C₆-C₁₀-Aryl-Gruppe repräsentiert, die jeweils ein- oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl, -CN, -CHO, -COR⁸, -NR⁵R⁶, -OR⁷, -SR⁷, -SO₂R⁷, -SOR⁷ oder Halogen substituiert sein kann,

5

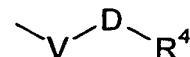
S¹ und S² ein Rest der Formel



wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

10

S¹ und S² ein Rest der Formel

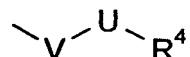


15

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

20

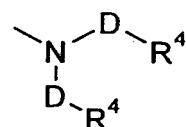
S¹ und S² ein Rest der Formel



wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen,

25

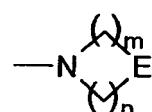
S¹ und S² ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

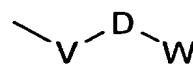
30

S¹ und S² ein Rest der Formel

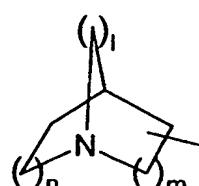
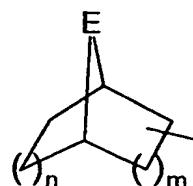
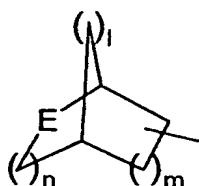


in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet (mit n,m=1,2 oder 3 und n+m>2), wobei der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, =O, -OR⁷, -OCOR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₆-Alkyl-, C₂-C₆-Alkenyl- oder C₂-C₆-Alkinyl-Reste;

5 S^1 und S^2 ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl substituierter Rest der Formel



10 sein kann, in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und n, m, I = 0, 1 oder 2 sein können, oder

W ein C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und der gegebenenfalls durch Benzyl oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann;

15

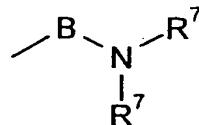
S^1 und S^2 ein Rest der Formel



wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

20

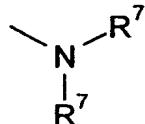
S^1 und S^2 ein Rest der Formel



wobei B die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können,

25

S^1 und S^2 ein Rest der Formel



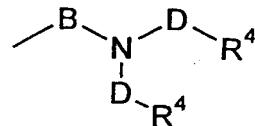
wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können,

30 S^3 und S^4 ein Rest der Formel



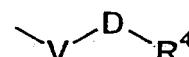
wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

S³ und S⁴ ein Rest der Formel



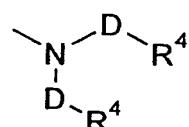
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;

Q einen ankondensierten, einfach oder mehrfach ungesättigten 5, 6 oder 7-gliedrigen Ring darstellt, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl substituiert sein kann;

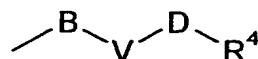
S⁵ ein Rest der Formel



wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

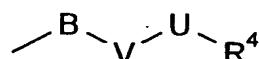
R¹ Wasserstoff, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert sein kann,

5 R¹ Phenyl, das gegebenenfalls direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen ein-, zwei- oder dreifach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶ oder durch 10 einen Rest der Formel



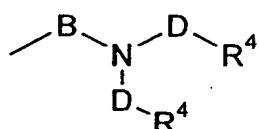
wobei B, V oder D die oben genannte Bedeutung aufweisen, substituiert sein kann,

15 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



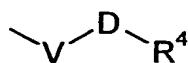
substituiert sein kann, wobei B, V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

20 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



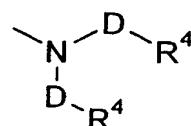
substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

25 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



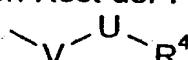
30 substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

5 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



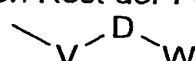
substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

10 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

15 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V, D und W die oben genannte Bedeutung aufweisen;

20 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

25 R¹ Phenyl-C₁-C₆-alkyl-, bevorzugt Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, Phenyl-C₂-C₆-

alkenyl- oder Phenyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1 bis 4 C-Atomen substituiert sein kann durch einen oder mehrere, bevorzugt einen der Reste, Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶,

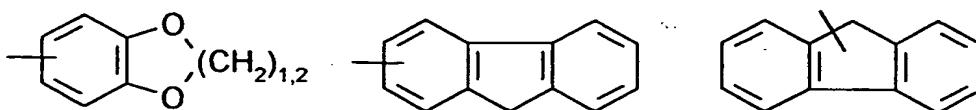
5 R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₆-alkyl-, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkenyl-,
 C₃-C₇-Cycloalkyl-C₂-C₆-alkinyl-, wobei der Cycloalkylrest
 gegebenenfalls entweder direkt oder über eine Alkylenbrücke mit 1
 bis 4 C-Atomen substituiert ist durch einen oder mehrere - bevorzugt
 einen - der Reste -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶,
 -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶,
 -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷,
 -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H,
 -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan,

10 R¹ einen Rest der Formel
 M-, M-C₁-C₆-Alkyl-, M-CONH-C₁-C₆-Alkyl-, M-CONH-C₂-C₆-
 Alkenyl-, M-CONH-C₂-C₆-Alkinyl-, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkyl, M-NH-
 CO-C₁-C₆-Alkenyl, M-NH-CO-C₁-C₆-Alkinyl, M-C₂-C₆-Alkenylen-
 oder M-C₂-C₆-Alkinylen-, wobei M ein C- oder N-verknüpfter 5, 6
 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome
 aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und
 gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach durch Phenyl,
 substituiertes Phenyl, Benzyl, substituiertes Benzyl, C₁-C₄-Alkyl,
 Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal,
 Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂-R⁷
 oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,

25 R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl, das gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷,
 -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸,
 -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶,
 -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷,
 -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder
 1,3-Dioxan substituiert ist,

30 R¹ ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter
 Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt
 Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,

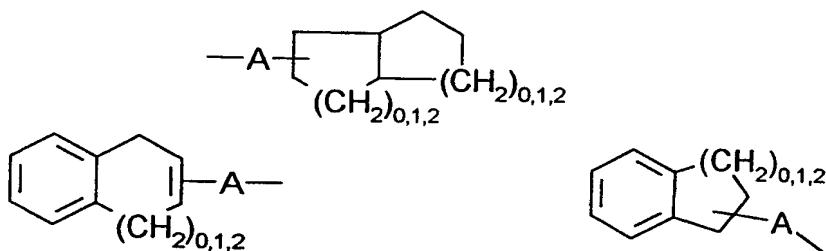
35 R¹ ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



78

R¹

ein gegebenenfalls substituierter Rest der Formel



5 wobei A eine Einfachbindung oder ein Alkylen, ein Alkenylen oder ein Alkinylen mit bis zu 6, bevorzugt mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen in der Kette ist,

R¹

ein [3,3,0]-Bicyclooctan, bevorzugt ein [3,3,0]-Bicyclooctan-2-yl;

10

R² und R³ die gleich oder verschieden sein können

Wasserstoff, Mercapto, NR⁵R⁶, Halogen, Nitro, CF₃, -OR⁷, -SR⁷, COOR⁷, ein C₁-C₁₀-Alkyl-, C₂-C₁₀-Alkenyl- oder C₂-C₁₀-Alkinyl-

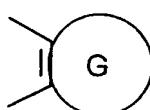
Rest, der gegebenenfalls durch

15 -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist oder

20

R² und R³ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenoxy,R² und R³ zusammen einen Rest der allgemeinen Formel

25



wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach - bevorzugt mehrfach - ungesättigten 5, 6 oder 7-gliedrigen Ring darstellt, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl substituiert ist;

5 R⁴ Hydroxy, Halogen, Nitro, CF₃, CN, Mercapto, C₁-C₆-Alkylmercapto, C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, Aryl-C₁-C₆-alkyl, bevorzugt Benzyl, Aryl-C₂-C₆-alkenyl oder Aryl-C₂-C₆-alkinyl, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

10 R⁴ Aryl-C₁-C₆-alkyloxy, bevorzugt Benzyloxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

15 R⁴ C₆-C₁₀-Aryloxy, bevorzugt Phenoxy, wobei der aromatische Ring ein- oder mehrfach durch Halogen, -C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CHO, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -CONHSO₂R⁷, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -COR⁸, -CH(OH)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NO₂, -C₁-C₄-Alkyl-NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCOOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NH-SO₂-R⁷, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H oder -SO₂NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

20 R⁴ ein 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus, der als Heteroatom ein oder mehrere Atome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält, über ein C-Atom angeknüpft ist und gegebenenfalls ein oder mehrfach, bevorzugt einfach, durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NH₂, -CH₂NR⁵R⁶, -OH, =O, ein Ketal, Ethylenketal, -COOH, -SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁵R⁶, -COR⁸, -SO₂R⁷ oder -CONR⁵R⁶ substituiert sein kann,

25 R⁴

30 R⁴

35 R⁴

80

5 R⁴ ein C₁-C₁₀-Alkyloxy-, C₂-C₁₀-Alkenyloxy- oder C₂-C₁₀-Alkinyloxy-Rest, der gegebenenfalls durch -CN, -CHO, -COOR⁷, -CONHSO₂R⁷, -CONR⁵R⁶, -CH=NOR⁷, -COR⁸, -CH(OR⁷)R⁸, -CH(OR⁷)₂, -CH=CH-R⁹, -NR⁵R⁶, -NHCOR⁷, -NHCONR⁵R⁶, -NHCOOR⁷, =O, -OR⁷, -OCOR⁷, -OCOOR⁷, -OCONR⁵R⁶, -SR⁷, -SOR⁷, -SO₂R⁷, -SO₃H, -SO₂NR⁵R⁶, Halogen, 1,3-Dioxolan oder 1,3-Dioxan substituiert ist,

10 R⁴ C₃-C₈-Cycloalkyloxy, bevorzugt Cyclopentyloxy oder Cyclohexyloxy, welches gegebenenfalls durch =O, -OR⁷ oder OCOR⁷ substituiert ist,

15 R⁴ ein Amin der Formel NR⁵R⁶,

20 R⁴ ein N-Oxid der Formel

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 \text{||} \\
 \text{---} \text{N}^+ \text{---} \text{R}^5 \\
 | \\
 \text{R}^6
 \end{array}$$

25 R⁵ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, Benzyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, oder C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können,

30 R⁵ C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, oder -COOR⁷ substituiert sein kann;

35 R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkinyl, die jeweils ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, Benzyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷ oder C₁-C₄-Alkyl substituiert sein kann, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, oder C₁-C₈-Alkoxy substituiert sein können,

R⁶

C₆-C₁₀-Aryl, bevorzugt Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, -OR⁷, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt -CH₃, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₃H, oder -COOR⁷ substituiert sein kann, oder

5

R⁵ und R⁶ bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen gesättigten oder ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Ring, der als weitere Heteroatome Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten kann, wobei der Heterocyclus durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Methyl substituiert sein kann oder einen der folgenden Reste tragen kann

- (CH₂)_n-Phenyl, -(CH₂)_n-NH₂, -(CH₂)_nNH-C₁-C₄-Alkyl, -(CH₂)_n-N(C₁-C₈-Alkyl)₂, -(CH₂)_n-NHCOR⁷ (n = 1, 2, 3, 4,), Halogen, -OR⁷, -CN, -NO₂, -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können,

-SO₃H, -COOR⁷, -CONR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, -SO₂-R⁷, = O oder ein Ketal - bevorzugt -O-CH₂-CH₂-O-;

10

15

20

25

30

R⁷

Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, einen Benzyl- oder Phenyl-Rest, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist durch OH, Chlor, Brom oder OCH₃;

R⁸

C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl, C₂-C₄-Alkinyl, Phenyl, Benzyl, C₃-C₆-Cycloalkyl;

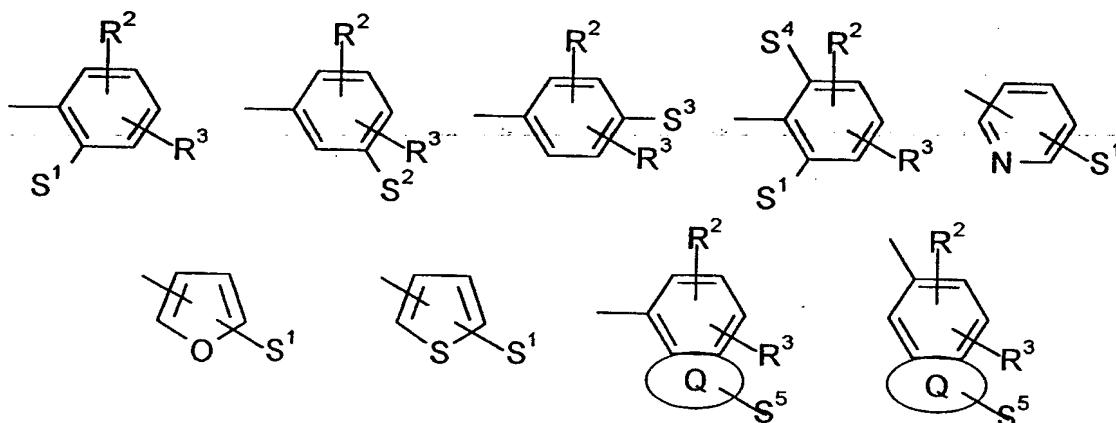
R⁹

-COOR⁷, -CH₂OR⁷, -CONR⁵R⁶, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, in Form ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

2) Oxadiazol-Derivate der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

X und Y Sauerstoff oder Stickstoff, wobei X und Y nicht beide gleichzeitig Sauerstoff oder Stickstoff sind,

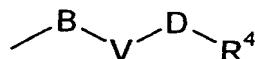
5 Z ein Rest der Formel



10

worin

S¹ und S² ein Rest der Formel

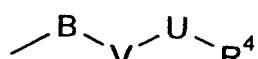


15

worin V Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ bedeutet und B und D, gleich oder verschieden, eine C₁-C₄-Alkylen-, C₂-C₄-Alkenylen- oder C₂-C₄-Alkinylen-Brücke repräsentieren, die jeweils durch =O, -OR⁷, -NR⁵R⁶, C₆-C₁₀-Aryl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein können,

20

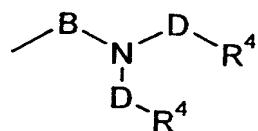
S¹ und S² ein Rest der Formel



25

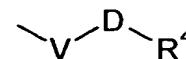
worin V und B die zuvor genannte Bedeutung aufweisen können und U eine C₃-C₆-Cycloalkyl- oder C₆-C₁₀-Aryl-Gruppe repräsentiert, die durch C₁-C₄-Alkyl, -OR⁷, -NR⁵R⁶, C₆-C₁₀-Aryl oder Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein kann,

S¹ und S² ein Rest der Formel



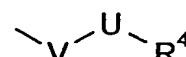
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

5 S¹ und S² ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

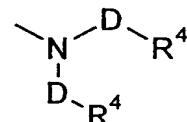
S¹ und S² ein Rest der Formel



10

wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen,

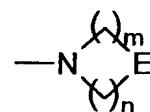
S¹ und S² ein Rest der Formel



15

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

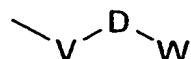
S¹ und S² ein Rest der Formel



20

in dem E Sauerstoff, Schwefel oder NR⁷ darstellt (mit n,m=1,2 oder 3 und n+m>2) und der Rest gegebenenfalls substituiert ist durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, = O, -OR⁷ oder einen oder mehrere C₁-C₄-Alkyl-Reste;

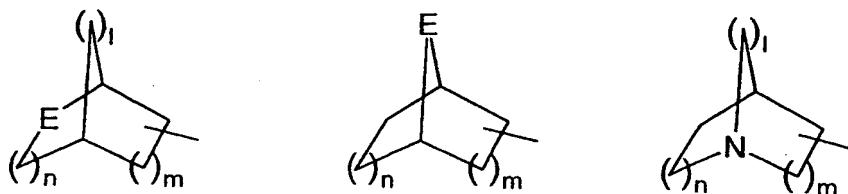
25 S¹ und S² ein Rest der Formel



30

wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und W ein gegebenenfalls durch Halogen, = O, -OR⁷, -OCOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkinyl substituierter Rest der Formel

84



sein kann, wobei E Sauerstoff, Schwefel oder NR^7 bedeutet, $n, m, I = 0, 1$ oder 2 sein können, oder

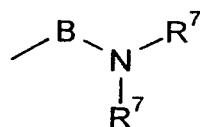
5 W ein C-verknüpfter 5, 6 oder 7-gliedriger Heterocyclus ist, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthält und der gegebenenfalls durch Benzyl oder C_1-C_4 -Alkyl substituiert sein kann;

10 S^1 und S^2 ein Rest der Formel



wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung aufweisen;

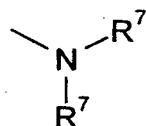
S^1 und S^2 ein Rest der Formel



15

wobei B die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können,

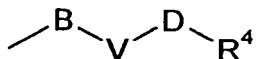
S^1 und S^2 ein Rest der Formel



20

wobei die beiden Reste R^7 gleich oder verschieden sein können,

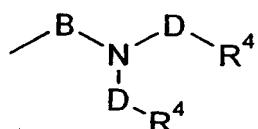
S^3 und S^4 ein Rest der Formel



25

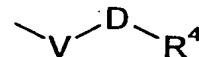
wobei B, V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

S^3 und S^4 ein Rest der Formel



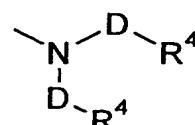
wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

5 S³ und S⁴ ein Rest der Formel



wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

S³ und S⁴ ein Rest der Formel



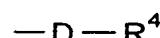
10

wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind;

15 Q ein ankondensierter, einfach oder mehrfach ungesättigter 5, 6 oder 7-gliedriger, heterocyclischer Ring, der ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel enthalten kann und gegebenenfalls durch OR⁷, NR⁵R⁶, Halogen, CN, Nitro, CF₃, COOR⁷, C₁-C₄-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl oder C₂-C₄-Alkinyl substituiert sein kann;

20

S⁵ ein Rest der Formel

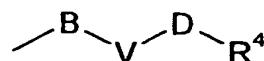


wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist;

25 R¹ Wasserstoff, ein C₁-C₄-Alkyl-, bevorzugt Methyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch -OR⁷, -NR⁵R⁶, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -COOR⁷ substituiert sein kann,

30 R¹ Phenyl, das gegebenenfalls ein oder mehrfach durch einen oder mehrere der Reste Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können), -NR⁵R⁶, -NO₂, -OR⁷ oder durch einen Rest der Formel

35



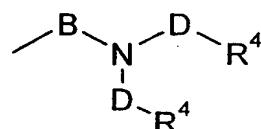
wobei B, V und D die oben angegebene Bedeutung aufweisen, substituiert sein kann,

5 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert sein kann, wobei B, V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

10 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei B und D die oben genannte Bedeutung aufweisen und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

15

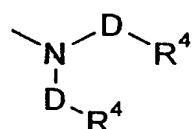
R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



20

substituiert ist, wobei V und D die oben genannte Bedeutung aufweisen,

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

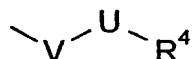


25

substituiert ist, wobei D die oben genannte Bedeutung aufweist und die beiden Gruppen D sowie die beiden Reste R⁴ gleich oder verschieden sind,

30

R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel



substituiert ist, wobei V und U die oben genannte Bedeutung aufweisen können,

5 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel
 —V—W
 substituiert ist, wobei V und W die oben angegebenen Bedeutung
 aufweisen;

10 R¹ Phenyl, das durch einen Rest der Formel

$$\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ V \quad D \quad W \end{array}$$

 substituiert ist, wobei V, D und W die oben genannte Bedeutung
 aufweisen;

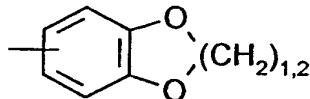
15 R¹ Phenyl-C₁-C₄-alkyl-, bevorzugt Benzyl, Phenyl-C₂-C₄-alkenyl- oder
 Phenyl-C₂-C₄-alkinyl-, wobei der Phenylring gegebenenfalls ein oder
 mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, bevorzugt Fluor,
 Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyl, -CF₃, -CR⁷=NOR⁷ (wobei die Reste
 R⁷ gleich oder verschieden sein können), -NR⁵R⁶, -NO₂ oder -OR⁷,

20 R¹ einen Rest der Formel
 M-, M-C₁-C₄-Alkyl-, M-C₂-C₄-Alkenyl- oder M-C₂-C₄-Alkinyl-, wobei
 M ein C- oder N-verknüpfter 5 oder 6-gliedriger Heterocyclus ist, der
 ein oder mehrere Heteroatome aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff
 oder Schwefel enthält und gegebenenfalls ein oder mehrfach,
 bevorzugt einfach durch Benzyl, C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl,
 Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, -OR⁷, -NR⁵R⁶, oder =O
 substituiert sein kann,

25 R¹ C₃-C₇-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl oder Cyclopentyl, das
 gegebenenfalls durch = O oder -OR⁷ substituiert ist, wobei der
 Cycloalkyl-Rest gegebenenfalls über eine C₁-C₄-Alkyl-Brücke
 verknüpft sein kann,

30 R¹ ein gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, bevorzugt Methyl substituierter
 Norbornan-, Norbornen-, ein C₃-C₆-Dicycloalkyl-methyl-, bevorzugt
 Dicyclopropylmethyl-, Adamantan- oder Noradamantan-Rest,

1 R¹ ein gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Methoxy substituierter Rest der Formel

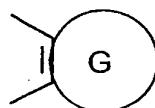


5

R² und R³ die gleich oder verschieden sein können Wasserstoff, Hydroxy, Amino, bevorzugt NR⁵R⁶, Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, C₁-C₄-Alkyloxy, bevorzugt Methyloxy, C₁-C₄-Alkyl,

10

R² und R³ zusammen einen Rest der allgemeinen Formel



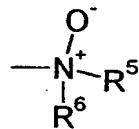
15

wobei G einen ankondensierten, einfach oder mehrfach - bevorzugt mehrfach - ungesättigten 5 oder 6-gliedrigen Ring darstellt, der ein Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff oder Stickstoff enthalten kann;

R⁴ OR⁷, CN oder NR⁵R⁶;

20

R⁴ ein N-Oxid der Formel



25

R⁵ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

30

R⁵ Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom, Hydroxy, Methoxy, Methyl oder -NR⁷R⁷, wobei die beiden Reste R⁷ gleich oder verschieden sein können, substituiert ist;

R⁶ Wasserstoff, C₃-C₆-Cycloalkyl, ein C₁-C₄-Alkyl-, C₂-C₄-Alkenyl- oder C₂-C₄-Alkinyl-Rest, der gegebenenfalls durch Hydroxy, Phenyl,